

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B- Zell-Lymphom und verwandten Entitäten

Version 1.01 - Juni 2022

AWMF-Registernummer: 018/038OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich **NICHT** um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich **NICHT** gestattet.

Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zur Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 20.07.2022 an: DLBCL@leitlinienprogramm-onkologie.de

Inhalt

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	8
1.1.	Herausgeber	8
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en).....	8
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	8
1.4.	Kontakt.....	8
1.5.	Zitierweise	8
1.6.	Besonderer Hinweis	9
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	10
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
1.9.1.	Koordination.....	11
1.9.2.	Beteiligte Organisationen und Personen	11
1.9.3.	Patientenbeteiligung	17
1.9.4.	Methodische Begleitung	17
1.10.	Abkürzungsverzeichnis	18
2.	Einführung	23
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	23
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	23
2.1.2.	Adressaten	23
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	24
2.2.	Grundlagen der Methodik	24
2.3.	Schema der Evidenzklassifikation	24
2.3.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung	26
2.3.2.	Statements	28
2.3.3.	Expertenkonsens (EK)	28
2.3.4.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	28
3.	Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....	30
3.1.	Epidemiologie	30

3.2.	Ätiologie und Risikofaktoren	30
4.	Diagnostik I – Biopsie und histopathologische Diagnose.....	31
4.1.	Krankheitserscheinungen	31
4.2.	Biopsie	31
4.2.1.	Gewebebegewinnung.....	31
4.2.2.	Referenzpathologische Begutachtung.....	33
4.3.	Pathologisch–anatomische Diagnostik	35
4.3.1.	Immunhistochemische Diagnostik.....	35
4.3.2.	Molekulare Diagnostik	36
4.4.	Molekulare Risikostratifikation.....	37
5.	Diagnostik II – Staging und andere prätherapeutische Maßnahmen ...	38
5.1.	Maßnahmenplanung	38
5.1.1.	Dringlichkeit.....	38
5.1.2.	Ausbreitungsdiagnostik und Risikobeurteilung.....	39
5.1.3.	Organfunktionsdiagnostik.....	40
5.1.4.	Geriatrisches Assessment	41
5.2.	Bildgebende Verfahren, Knochenmarkbiopsie und Stadieneinteilung	44
5.2.1.	Bildgebende Verfahren.....	44
5.2.2.	Knochenmarkbiopsie	48
5.2.3.	Stadieneinteilung.....	53
5.3.	Prognostische und prädiktive Faktoren	55
5.3.1.	Klinische Prognose–Scores.....	55
5.3.2.	Radiologische und nuklearmedizinische Prognosefaktoren	60
5.3.3.	Prognostische und prädikative genetische Faktoren.....	63
5.4.	Therapieplanung	64
5.4.1.	Therapieziel.....	64
5.4.2.	Behandlungsplan	65
5.4.3.	Therapiebeginn und –durchführung	66
5.5.	Planung therapiebegleitender Maßnahmen.....	68
5.5.1.	Verhütung	68
5.5.2.	Fertilitätserhalt	69
5.5.3.	Psychische, psychosomatische und psychosoziale Belastungen.....	74
5.6.	Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Projekte außerhalb klinischer Studien.....	74

5.7.	Mitteilung der Diagnose und Aufklärung der Patient*innen	75
6.	Erstlinientherapie.....	77
6.1.	Erstlinientherapie junger Patient*innen (≤ 60 Jahre)	78
6.1.1.	Therapie junger Patient*innen mit sehr günstiger Prognose	80
6.1.2.	Therapie junger Patient*innen mit erhöhtem Risiko	81
6.2.	Rolle der konsolidierenden Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	83
6.3.	Interim-Staging zur weiteren Therapieentscheidung	83
6.4.	Abschluss-Staging zur weiteren Therapieentscheidung	86
6.5.	Strahlentherapie des DLBCL	87
6.5.1.	Indikationen der konsolidierenden Radiatio	87
6.5.2.	Bestrahlungsplanung	91
6.5.3.	Bestrahlungstechnik	93
6.6.	Therapie von fitten Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren	97
6.7.	Rolle einer Erhaltungstherapie	98
6.8.	Erstlinientherapie sehr alter Patient*innen (≥ 81 Jahre) oder von Patient*innen mit Komorbiditäten	99
6.8.1.	Patient*innen mit Neurotoxizität (periphere Polyneuropathie)	100
6.8.2.	Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline	102
7.	Besondere Subgruppen	104
7.1.	Erstlinientherapie genetisch definierter Subgruppen inklusive des High-grade B-Zell Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double-hit lymphoma)	104
7.2.	Erstlinientherapie HIV-positiver Patient*innen	108
7.3.	(Primär) Mediastinales B-Zell Lymphom	109
7.3.1.	Einleitung	109
7.3.2.	Diagnostik	110
7.3.3.	Therapie	111
7.3.4.	Therapie des (mediastinalen) Grauzonen Lymphoms	116
7.3.5.	Nachsorge/Früherkennung von Organtoxizitäten	116
7.4.	Extranodale Lymphome	117
7.4.1.	Primär testikuläre Lymphome	118
7.4.2.	Gastrointestinale Lymphome	121

7.4.3.	Lymphome des Knochens.....	124
7.4.4.	Lymphome der Brust.....	127
7.4.5.	DLBCL vom Bein-Typ (Leg-type).....	129
7.4.6.	Plasmoblastische Lymphome.....	129
7.4.7.	Follikuläres Lymphom Grad 3B und primär transformierte follikuläre Lymphome	131
7.5.	Konkomitanter ZNS-Befall	134
7.5.1.	Hintergrund.....	134
7.5.2.	Staging und Diagnostik.....	134
7.5.3.	Therapie	134
7.6.	Lymphomatoide Granulomatose	136
7.6.1.	Diagnostik.....	136
7.6.2.	Therapie.....	137
7.7.	Intravaskuläres Lymphom.....	137
7.7.1.	Diagnostik.....	137
7.7.2.	Therapie.....	138
8.	Rezidivtherapie.....	140
8.1.	Einleitung, Definition von Populationen von Patient*innen.....	140
8.1.1.	Definition der Gruppen von Patient*innen nach Eignung für eine Hochdosischemotherapie	141
8.2.	Diagnostik des ersten Rezidivs	141
8.2.1.	Histologische Sicherung einer rezidierten oder primär progredienten Erkrankung	141
8.2.2.	Bildgebende Verfahren bei rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung.....	142
8.2.3.	Beurteilung des Therapieansprechens	142
8.3.	Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung	143
8.3.1.	Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen.....	144
8.3.2.	Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient*innen	148
8.3.3.	Konsolidierende Strahlentherapie	152
8.4.	Therapie des ≥ 2 . Rezidivs	153
8.4.1.	Therapie des ≥ 2 . Rezidivs in primär kurativer Intention.....	154
8.4.2.	Therapie des ≥ 2 . Rezidivs in primär palliativer Intention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“)......	160
9.	Rehabilitation und Nachsorge.....	163
9.1.	Rehabilitation.....	163
9.2.	Nachsorge zur Erkennung von Rezidiven	165

9.2.1.	Routinemäßige Kontrolluntersuchungen.....	165
9.2.2.	Rezidivverdacht	169
9.3.	Nachsorge zur Erkennung therapiebedingter Schäden.....	170
9.3.1.	Organtoxizität	170
9.3.2.	Sekundärneoplasien.....	175
10.	Supportivtherapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Ernährung, Bewegungstherapie, Komplementärmedizin	179
10.1.	Supportivtherapie.....	179
10.1.1.	Prävention infektiöser Komplikationen	180
10.1.2.	Tumorthherapie induzierte Neutropenie.....	181
10.1.3.	Tumorthherapie induzierte Anämie	181
10.1.4.	Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN).....	181
10.1.5.	Tumor-assoziierte Fatigue.....	182
10.1.6.	Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität.....	183
10.2.	Psychoonkologie	183
10.2.1.	Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik.....	183
10.2.2.	Psychoonkologisches Screening	184
10.2.3.	Psychoonkologisches Assessment	185
10.2.4.	Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen	186
10.2.5.	Indikation zur psychoonkologischen Versorgung.....	186
10.2.6.	Psychoonkologische Versorgung.....	187
10.3.	Palliativmedizinische Versorgung.....	187
10.3.1.	Begriffsdefinitionen	187
10.3.2.	Palliativversorgung bei Patient*innen mit einem DLBCL.....	189
10.3.3.	Symptome, Probleme und Ressourcen	191
10.3.4.	Strukturen und Angebote der Allgemeinen und Spezialisierten Palliativversorgung (APV/SPV)	194
10.4.	Ernährung	197
10.5.	Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren	197
10.6.	Bewegungstherapie und körperliches Training	198
10.7.	Komplementärmedizin	198
11.	Forschungsfragen	200
11.1.	Fertilitätsprotektion.....	200

11.2.	ZNS-Rezidiv	201
11.3.	Anpassung der Dosisintensität an die Chemotherapietoleranz geriatrischer Patient*innen und Evaluation eines geriatrischen Ko-Managements.....	201
11.4.	Verwendung des totalen metabolischen Tumolvolumens (TMTV) als Prognose- und Therapiesteuerungsinstrument.....	202
11.5.	Frühzeitige Vorhersage eines Versagens der Erstlinientherapie	203
12.	Abbildungsverzeichnis	205
13.	Tabellenverzeichnis	205
14.	Literaturverzeichnis	206

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.01, Juni 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>, Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich

der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Sprache (Anmerkung der Redaktion)

Für die Erstellung der Leitliniendokumente wurde überwiegend gendersensible und -inklusive Sprache verwendet (z.B. "Patient*innen"). Hiervon wurde nur in Einzelfällen vor dem Hintergrund etablierter Begrifflichkeiten und Eigennamen, zur Verbesserung des Leseflusses abgewichen (z.B. "Patientenleitlinie", "Patientenkollektiv", "Patient-Arzt-Beziehung"). Darüber hinaus wurden in einigen Kapiteln bzw. Unterkapiteln auch Formen der binären Geschlechterordnung verwendet (z.B. Patientinnen, Frauen, Männer). Dennoch sollen hiermit alle Menschen mit den für die jeweilige Situation relevanten Merkmalen (z.B. Uterus, Hoden) miteinbezogen werden.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme

ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie in deutscher Sprache
- Version der Leitlinie in englischer Sprache
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF (www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)
- Leitlinienprogramm Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/



1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination

Koordinator*innen dieser Leitlinie sind Prof. Dr. Peter Borchmann und Prof. Dr. Nicole Skoetz.

Die Redaktion besteht aus Methodiker*innen der Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology (Moritz Ernst, Annika Oeser).

1.9.2. Beteiligte Organisationen und Personen

Tabelle 1: Beteiligte Organisationen und Personen

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft Bildgebende Onkologie	PD Dr. Thorsten Persigehl Prof. Dr. Lale Umutlu (1)
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dr. Pia Heußner
Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der DGHO	Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild (1) Prof. Dr. Christina Rieger PD Dr. Martin Schmidt-Hieber (1)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Lorenz Trümper
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)	Dr. Tilman Schöning Dr. Viola Pöschel (1)
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRIO)	Prof. Dr. Oliver Micke Dr. Lukas Käsmann (1)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Heinz Schmidberger Prof. Dr. Christian Rube (1) Prof. Dr. Klaus Herfarth (1)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	Dr. Markus Horneber

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e.V. (BNHO)	PD Dr. Geothy Chakupurakal (4) PD Dr. Rüdiger Liersch (4) PD Dr. Geothy Chakupurakal (4) PD Dr. Rüdiger Liersch (4) PD Dr. Geothy Chakupurakal (4) PD Dr. Rüdiger Liersch (4)
Beteiligte Fachexperten (ohne Stimmrecht)	PD Dr. Bettina Böttcher (5) Dr. Rebecca Wurm-Kuczera (5) Dr. Michael Oertel (5) Dr. Christian Berdel (5) Dr. Hannes Treiber (5) Prof. Dr. Freerk Baumann (5) Dr. Anne Pralong (5) Prof. Dr. Christina Rieger (5) Prof. Dr. Markus Dietlein (5) PD Dr. Jirka Grosse (5) Prof. Dr. Andreas Hüttmann (5) Prof. Dr. Björn Chapuy (5) PD Dr. Lorenz Thurner (5) Prof. Dr. Bastian von Tresckow (5) Prof. Dr. Kai Hübel (5) Dr. Fabian Frontzek (5) Dr. Birte Friedrichs (5) Dr. Moritz Bewarder Dr. Dominic Kaddu-Mulindwa Dr. Ekkehard Ost

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)	Prof. Dr. German Ott Prof. Dr. Wolfram Klapper (1)
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Prof. Dr. Bettina Toth (1) Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	PD Dr. Hans Schlößer (4)
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e.V. (DGF)	Elke Goldhammer (4)
Deutsche Gesellschaft für Geratrie e. V. (DGG)	PD. Dr. Valentin Goede PD Dr. Ulrich Wedding (1)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	Prof. Dr. Bettina Toth PD Dr. Bettina Böttcher (1)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Prof. Dr. Peter Borchmann Prof. Dr. Georg Lenz Dr. Viola Pöschel Dr. Birte Friedrichs (1)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. Ulrich Dührsen
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. Carsten Kobe (1) Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Steffen Simon Dr. Christina Gerlach M.Sc. (1)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. German Ott

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
	Prof. Dr. Wolfram Klapper (1)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Prof. Dr. Hans-Theodor Eich Prof. Dr. Klaus Herfarth (1)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	PD Dr. Corinna Trenker Prof. Dr. Christian Görg (1)
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Frank-Michael Köhn (1)
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp
Deutsche Netzwerk für Versorgungsforschung	Dr. Walter Baumann Dr. Vitaly Heidt (6)
Deutsche Röntgengesellschaft e.V.	Prof. Dr. Lale Umutlu PD Dr. Thorsten Persigehl (1)
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEbM)	Prof. Dr. Nicole Skoetz Prof. Dr. Dawid Pieper (1)
German Lymphoma Alliance	Prof. Dr. Bertram Glaß
Kompetenznetz Maligne Lymphome	Prof. Dr. Gerhard Held Prof. Dr. Peter Borchmann (1)
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies

1: Stellv.

2: beratend

3: beratend, Stellv.

4: beratend

5: Autor*in

6: gegenseitige Vertretung

Folgende Personen stellten sich zur Mitwirkung in den Arbeitsgruppen zur Verfügung und schlossen sich z.T. bestehenden Arbeitsgruppenleitungen an:

Prof. Dr. Kai Hübel, Prof. Dr. Bastian von Tresckow; Prof. Dr. Björn Chapuy; Dr. Dominic Kaddu-Mulindwa; Dr. Moritz Bewarder; Dr. Florian Zettl; Dr. Lorenz Thurner; Prof. Dr. Andreas Hüttmann; PD Dr. Jirka Grosse; Prof. Dr. Markus Dietlein; Dr. Birte Friedrichs; Dr. Fabian Frontzek; Prof. Dr. Freerk Baumann; PD Dr. Bettina Böttcher, Dr. Rebecca Wurm-Kuczera; Dr. Michael Oertel; Dr. Christian Berdel; Dr. Hannes Treiber; Dr. Anne Pralong.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärzt*innen des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften und Berufsverbände kontaktiert, lehnten eine Mitwirkung jedoch ab [Begründung in eckigen Klammern]:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) [personelle Engpässe]
- Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) [keine*n Mandatsträger*in gefunden]
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. [Beschränkung auf Arbeit an Leitlinien zur antiinfektiven Therapie]
- BVDST (Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten e.V. [Aufwand unter gegebenen Bedingungen (kein Stimmrecht) zu groß])

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren	Leitung: Prof. Dr. German Ott
Diagnostik I	Leitung: Prof. Dr. German Ott, Prof. Dr. Lorenz Trümper Prof. Dr. Ulrich Dührsen Prof. Dr. Bertram Glaß Prof. Dr. Georg Lenz PD Dr. Hans Schlößer
Diagnostik II	Leitung: Prof. Dr. Ulrich Dührsen, Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig PD Dr. Bettina Böttcher Prof. Dr. Markus Dietlein PD Dr. Jirka Grosse Dr. Pia Heußner Dr. Ulrike Holtkamp Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Carsten Kobe Prof. Dr. Frank-Michael Köhn PD Dr. Thorsten Persigehl

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Lale Umutlu PD Dr. Ulrich Wedding
Erstlinientherapie	Leitung: Prof. Dr. Georg Lenz, Prof. Dr. Lorenz Trümper, Prof. Dr. Hans-Theodor Eich Dr. Christian Berdel Dr. Birte Friedrichs Dr. Fabian Frontzek Prof. Dr. Bertram Glaß Prof. Dr. Gerhard Held Prof. Dr. Andreas Hüttmann Dr. Michael Oertel Dr. Viola Pöschel Dr. Hannes Treiber PD Dr. Ulrich Wedding Dr. Rebecca Wurm-Kuczera
Besondere Subgruppen	Leitung: Prof. Dr. Georg Lenz, Prof. Dr. Lorenz Trümper Prof. Dr. Peter Borchmann Prof. Dr. Björn Chapuy Dr. Birte Friedrichs Dr. Fabian Frontzek Prof. Dr. Gerhard Held Prof. Dr. Kai Hübel Prof. Dr. Wolfram Klapper PD Dr. Rüdiger Liersch Dr. Hannes Treiber Dr. Rebecca Wurm-Kuczera
Rezidivtherapie	Leitung: Prof. Dr. Peter Borchmann, Prof. Dr. Björn Chapuy, Prof. Dr. Bertram Glaß, Dr. Viola Pöschel, Prof. Dr. Nicole Skoetz, Prof. Dr. Bastian von Tresckow Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
Rehabilitation und Nachsorge	Leitung: Prof. Dr. Ulrich Dührsen, Dr. Julia Thiemer Dr. Walter Baumann PD Dr. Bettina Böttcher PD Dr. Geothy Chakupurakal Prof. Dr. Markus Dietlein Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig Dr. Ulrike Holtkamp Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Carsten Kobe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Prof. Dr. Frank-Michael Köhn PD Dr. Thorsten Persigehl Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Lale Umutlu
Supportivtherapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Ernährung, Bewegungstherapie, Komplementärmedizin	Leitung: Prof. Dr. Steffen Simon, Dr. Markus Horneber Prof. Dr. Freerk Baumann Dr. Christina Gerlach M.Sc. Dr. Pia Heußner Dr. Ulrike Holtkamp Dr. Anne Pralong Prof. Dr. Christina Rieger Dr. Tilman Schöning

1.9.3. Patientenbeteiligung

Mit Frau Dr. Holtkamp war eine Vertreterin der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) mit einem Mandat aktiv und stimmberechtigt in die Leitlinienerstellung integriert, um die Perspektive der Patient*innen adäquat zu berücksichtigen. Frau Dr. Holtkamp war in zwei Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten intensiv eingebunden. Die Mandatsträgerin der DLH ist außerdem in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert. Als Stellvertretung von Frau Dr. Holtkamp war Frau Annette Hünefeld bis Januar 2022 ebenfalls Mitglied der Leitliniengruppe.

1.9.4. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch:

- die Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology (Prof. Dr. Nicole Skoetz, Ina Monsef, Moritz Ernst, Selin Altindis, Burcu Besiroglu, Annika Oeser),
- das Leitlinienprogramm Onkologie (Dr. Markus Follmann, Dipl.Soz.-Wiss Thomas Langer) und
- die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Prof. Dr. Ina Kopp, Dr. Monika Nothacker, Dr. Susanne Blödt).

1.10. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
3D-CRT	Three-dimensional Conformal Radiation Therapy
5-PS	Deauville 5-Punkte Skala
95%-KI	95% Konfidenzintervall
aaIPI	Altersadjustierter IPI
AAPV	Allgemeine Ambulante Palliativversorgung
ADL	Activities of Daily Living
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMH	Anti-Müller-Hormon
APV	Allgemeine Palliativversorgung
autoPBSCT	autologe periphere Blutstammzelltransplantation
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAR T-Zellen	Chimeric Antigen Receptor T-Zellen
cART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
CeCT	Kontrastmittelverstärktes CT
cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CIRS-G	Comprehensive Geriatric Assessment
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CMR	komplettes metabolisches Ansprechen, complete metabolic response
CR	Komplette Remission
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom
CT	Computertomographie

Abkürzung	Erläuterung
CTV	klinische Zielvolumen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIBH	Deep inspiration breath hold
DLBCL	Diffuse large B-cellymphoma
DRG (G-DRG)	Diagnosis Related Groups (German Diagnosis Related Groups)
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
E-IPI	Elderly IPI
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free survival
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Elderly Prognostic Index
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	gastrointestinal
GL	Grauzonen-Lymphom
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GTV	makroskopisches Tumolvolumen (gross tumor volume)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie (high-dose chemotherapy)
HGBL	Hochmalignes B-Zell Lymphom
HIV	Human Immundefizienz-Virus
HR	Hazard ratio
IADL	Instrumental Activities of Daily Living

Abkürzung	Erläuterung
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrom
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
ILROG	International Lymphoma Radiation Oncology Group
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPI	International prognostic index
ITV	Internal Target Volume
IVM	In-Vito-Maturation
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LYG	Lymphomatoide Granulomatose
MGL	primär mediastinales Grauzonenlymphom
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database (USA)
NEs	neurologische Ereignisse
NHL	Non-Hodkin-Lymphom
NMGL	nicht-mediastinales Grauzonenlymphom
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
NPV	Negative Predictive Value
NRM	Non relapse mortality
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall response rate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBL	Plasmoblastisches Lymphom

Abkürzung	Erläuterung
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PMBL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
POI	prämatüre Ovarialinsuffizienz
PPV	Positive Predictive Value
PR	Partial remission, partielle Remission
PS	Performance Status
PTL	Primär testikuläres Lymphom
PTV	Planungszielvolumen (planning target volume)
PZNSL	Primär zerebrale Lymphome
r/r	rezidiert/refraktär
RT	radiotherapy = Radiotherapie
SAPV	Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung
SD	stable disease
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)
SPV	Spezialisierte Palliativversorgung
SUV	Standardized uptake value
SZT	Stammzelltransplantation
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
TLG	total lesion glycolysis
TMTV	Totales metabolisches Tumolvolumen
TTP	Time To Progression
VIPN	Vincristin-induzierte Polyneuropathie
WBRT	Whole Brain Radiotherapy, Gehirnbestrahlung

Abkürzung	Erläuterung
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Konsultationssfassung

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Das DLBCL gehört zu den aggressiven Lymphomen und ist mit einer Inzidenz von 7/100.000 Einwohner*innen das häufigste Lymphom. Unbehandelt führt das DLBCL rasch zum Tode, bei baldigem Therapiebeginn sind Heilungsraten bis zu 70% möglich. Patient*innen, die nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen, haben nach wie vor aber ein sehr hohes Risiko zu versterben. Hier ist die Frage nach prognostischen Markern, insbesondere auch nach genetischen Risikofaktoren bezüglich ihrer Bedeutung in der Erstlinientherapie und im Rezidiv unklar. Je nach Alter und potentiellen Begleiterkrankungen der Patient*innen stehen in der Erstlinientherapie verschiedene Therapieoptionen der Chemoimmuntherapie zur Verfügung. Ungeklärt ist derzeit die Frage nach Konsolidierungstherapie in der Erstlinientherapie mittels Strahlentherapie oder Hochdosis-Chemotherapie. Im Rezidiv des DLBCL gibt es verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, die in Abhängigkeit von der Belastbarkeit der Patient*innen und der Therapielinie (erstes versus zweites oder späteres Rezidiv) von einer Intensivierung der Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bis zum Einsatz neuer Substanzen oder Interventionen reichen. Hierzu zählen „targeted drugs“ wie z.B. Polatuzumab, sowie zelluläre Immuntherapien mit chimären Antigen-Rezeptor T-Zellen (CAR T-Zellen) oder der allogenen Stammzelltransplantation. Für viele dieser Verfahren ist die Evidenzlage kritisch zu bewerten. Wir streben an, durch Vorschläge zur Optimierung der diagnostischen und therapeutischen Strategie nach Evidenz-basierten Kriterien in erheblichem Maß zu einem patientenindividuellen besseren Outcome beizutragen.

Wie exemplarisch dargelegt, können zurzeit diverse Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patient*innen mit einem DLBCL kontrovers diskutiert werden. Entsprechend wird die aktuelle verfügbare Information unterschiedlich in der Versorgung von Patient*innen umgesetzt. Die S3-Leitlinie und die damit verbundene Evaluation der derzeit verfügbaren Evidenz sind essentiell für die langfristige und kontinuierliche Qualitätsoptimierung bei der Versorgung von Patient*innen mit einem DLBCL.

2.1.2. Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Onkolog*innen, Hämatolog*innen, Radiolog*innen, Radioonkolog*innen, Nuklearmediziner*innen, Patholog*innen, Internist*innen, Palliativmediziner*innen, Psychoonkolog*innen, Supportivmediziner*innen, sowie Androlog*innen, Urolog*innen, Pharmazeut*innen, Geriater*innen, Versorgungsforscher*innen, Pflegekräfte und Patient*innen bzw. deren Vertreter*innen und dient der Information für Allgemeinmediziner*innen sowie weitere Ärztinnen und medizinisches Personal. Weiterhin dient die Leitlinie der Information für gesundheitspolitische Entscheidungsträger*innen, Krankenkassen sowie

Verantwortliche von integrierten Versorgungsveträgen und Qualitätssicherungseinrichtungen.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist ab Erscheinungsdatum bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer wird auf 2 bis maximal 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen ist eine kontinuierliche Überprüfung der Aktualität durch die beteiligten Fachexpert*innen und Organisationen.

Die jeweils aktuelle Version der Leitlinie kann unter folgendem Link heruntergeladen werden:

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

E-Mail: DLBCL@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.3. Schema der Evidenzklassifikation

Die Bewertung der Evidenz erfolgt nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker*innen der Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftler*innen (Moritz Ernst, Selin Altindis, Burcu Besiroglu, Annika Oeser) in Evidenztabelle extrahiert. Dabei wurden Unstimmigkeiten unter Hinzuziehung einer weiteren Expertin (Prof. Dr. Nicole Skoetz) geklärt.

Neben dem Studiendesign wurden auch die Qualität der Studiendurchführung, Auswertung und Berichterstattung beurteilt, analog zu den Publikationsrichtlinien PRISMA, REMARK und CONSORT. Die Resultate der Bewertung wurden zusammen mit den Ergebnissen der Studien in Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und dienten als Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage.

Die systematische Beurteilung des Vertrauens in die Evidenz wurde unter Verwendung des international anerkannten GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen.

Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema [786], um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde liegt, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Hierbei handelt es sich um ein System mit speziell entwickelter, online verfügbarer Software, mittels dessen die Qualität der Evidenz formalisiert bewertet und die Güte der aus der Evidenz abgeleiteten Empfehlungen eingeschätzt und übersichtlich

dargestellt werden kann (<https://gradepro.org/>). In dieser Leitlinie erfolgte die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz durch GRADE (siehe unten), nicht jedoch die formalisierte Ableitung der Empfehlungen. GRADE kann sowohl für diagnostische als auch therapeutische Empfehlungen verwendet werden.

Im Rahmen der Ersterstellung der Leitlinie wurden dazu zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patienten-relevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wurde. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungsbedingte Mortalität.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führen folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika [769]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [769]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [770]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [771]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [772]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [773]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [774]

Folgende Charakteristika führen zur Aufwertung der Qualität eines zugrundeliegenden Evidenzkörpers [775]:

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group (www.grade.pro.org):

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Die Studien wurden den Expert*innen der Arbeitsgruppen, zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen, zur Verfügung gestellt. Während der Konsensuskonferenzen wurden die Evidenztabelle präsentiert.

2.3.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle unten), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Es wurden weiterhin Expertenkonsens-Empfehlungen (in der Leitlinie mit EK gekennzeichnet) generiert, sofern beim Kick-Off-Meeting oder in den darauffolgenden Besprechungen mit den Arbeitsgruppen-Leitungen entschieden wurde, eine spezifische Schlüsselfrage nicht auf Basis einer systematischen Literaturrecherche und -bewertung zu beantworten.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Die Empfehlungsgrade berücksichtigen neben der Qualität der Evidenz auch die klinische Relevanz des Ergebnisparameters, das Ausmaß des Effektes und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem. Bei der Empfehlungsgradierung innerhalb dieser Leitlinie wurde nicht das Evidence-to-Decision Framework von GRADE angewendet, da dieses aufgrund der nur 2-stufigen Graduierung nicht direkt auf die Leitlinien des Onkologischen Leitlinienprogramms übertragbar ist.

Es konnten zudem Statements gebildet werden. Hierbei handelt es sich um Darlegungen bzw. Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Diese Statements konnten auf Grundlage von Expertenmeinungen (konsensbasiert) oder Studienergebnissen (evidenzbasiert) gebildet und entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet werden.

Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe Abbildung unten), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs). Dies bedeutet, dass die Sicherheit bezüglich der Ergebnisse in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen sollte.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Folgende berücksichtigte Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

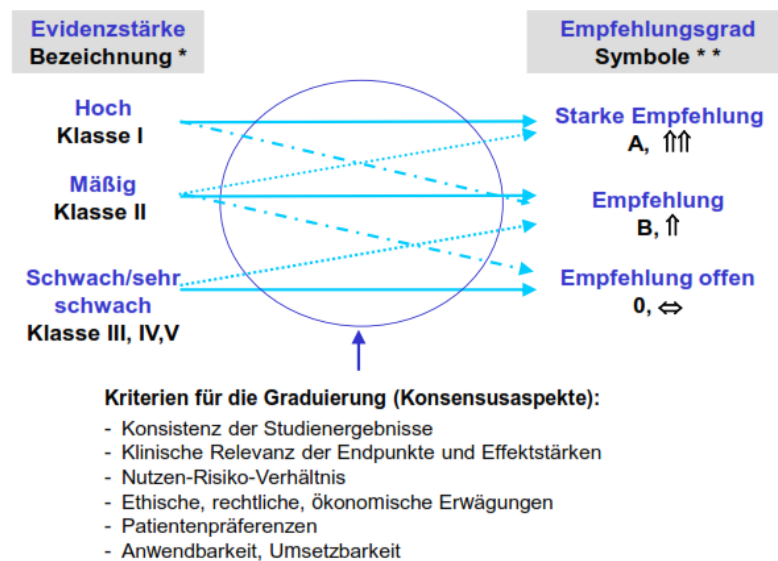
Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk

2.3.2. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.3.3. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in

2.3.4. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Moderator*innenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. An dieser Stelle möchten wir

allen Fachexpert*innen für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Interessenerklärungen aller an der Leitlinie Beteiligten wurden schriftlich mittels des Formblattes der AWMF (Version 2.5, https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/Anhaenge/20180523_AWMF_Formular_Erkl%C3%A4rung_Interessen_V.2.5.docx, Zugriff 09.08.2019) abgefragt und dokumentiert und werden tabellarisch, nach Maßgabe des AWMF-Regelwerks, vollständig dargestellt.

Der weitere Umgang mit den offengelegten Interessen wird im Leitlinienreport ausführlich beschrieben.

Konsultationssfassung

3. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Arbeitsgruppenleitung: German Ott

3.1. Epidemiologie

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom mit einer Frequenz von etwa 30% [1][2]. Nach den Daten der SEER-Datenbank lag die aktuelle Häufigkeit des DLBCL 2018 bei 5.6 pro 100.000 Einwohner*innen. Die Inzidenz war mit 0,8% weniger Fällen pro Jahr 2009-2018 leicht rückläufig. Ein wesentlicher Unterschied zwischen ethnischen Gruppen besteht – mit einigen Ausnahmen – nicht, allerdings ist in manchen geografischen Lokalisationen, z. B. in den Vereinigten Staaten, Westeuropa oder Entwicklungsländern, die Frequenz etwas höher (bis etwa 40%). Das mediane Alter der Patient*innen liegt bei etwa 65 Jahren; die Altersverteilung ist allerdings breit und grundsätzlich können Patient*innen aller Altersstufen betroffen sein. Es besteht eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (etwa 1,2:1).

3.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Bei den meisten Patient*innen mit einem DLBCL sind prädisponierende Erkrankungen bzw. Risikofaktoren nicht bekannt. Nur für eine Minderzahl der Fälle, z. B. bei angeborenen oder erworbenen Immundefekt-Syndromen, wie z. B. bei HIV-Infektion, Zustand nach Transplantation oder immunsuppressiver Therapie z. B. bei rheumatoider Arthritis, ist das Risiko erhöht [3][4][5]. Häufig sind die bei diesen Patient*innen auftretenden Tumoren mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert bzw. infiziert. Einen Sonderfall stellt das EBV-positive DLBCL dar, das deutlich häufiger bei älteren Patient*innen beobachtet wird; hier geht man von einer Abschwächung der immunologischen Resistenzlage im Rahmen des Alterungsprozesses aus [6][7][8]. Vergleichsweise sehr seltene, primär extranodal auftretende DLBCL sind mit bestimmten klinischen Konstellationen assoziiert, wie chronischen Entzündungen, Metallimplantaten, einem Pyothorax, oder einer lange bestehenden rheumatoiden Arthritis; auch diese Tumorformen sind häufig mit einer EBV-Infektion (und hier mit einer Typ 3-Latenz) assoziiert und werden in der WHO als eine distinkte Entität („DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung“) geführt [9]. In der Regel entstehen DLBCL de novo; demgegenüber sind transformierte blastäre B-Zell-Lymphome, die sich aus einem indolenten Lymphom, wie einem folliculären Lymphom, einer CLL, einem lymphoplasmazytischen Lymphom, Marginalzonen-Lymphom oder einem nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom entwickeln, selten.

4. Diagnostik I – Biopsie und histopathologische Diagnose

Arbeitsgruppenleitung: German Ott, Lorenz Trümper

Weitere Autor*innen: Hans Schlöber, Bertram Glaß, Georg Lenz, Ulrich Dührsen

4.1. Krankheitserscheinungen

Ulrich Dührsen

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) geht mit einer Infiltration von Lymphknoten und/oder extranodalen Geweben einher. Wenn die betroffenen Lymphknoten oder Gewebe in der Nähe der Körperoberfläche liegen, bemerken die Patient*innen die krankhaften Veränderungen oft selbst. Im Körperinneren können die Schwellungen eine Obstruktion wichtiger Strukturen, wie der Blutgefäße oder der Transportwege des respiratorischen, urogenitalen, gastrointestinalen und hepatobiliären Trakts, oder Funktionsstörungen der involvierten Organe hervorrufen, die zu entsprechenden Krankheitserscheinungen führen. Daneben bestehen bei einem Teil der Patient*innen Allgemeinsymptome wie bei einer schweren Infektionskrankheit. Hierzu zählen insbesondere die sog. B-Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme [10][11]

Die Lymphknotenschwellungen, Obstruktionssyndrome, Organfunktionsstörungen und Allgemeinsymptome sind vieldeutig und nicht für das DLBCL spezifisch. Zur Sicherung der Diagnose und Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen ist eine Biopsie aus einem krankhaft veränderten Bereich erforderlich [10].

4.2. Biopsie

German Ott, Hans Schlöber

4.2.1. Gewebegewinnung

4.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Diagnosestellung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms soll bei guter Durchführbarkeit und geringem Risiko des Eingriffs eine Lymphknotenexzision oder anderweitige offene Biopsie angestrebt werden.
	Starker Konsens

4.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei eingeschränkter Durchführbarkeit und/oder hohem Risiko des Eingriffs sollte zur Diagnosestellung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms anstelle der offenen Biopsie eine Ultraschall- oder Computertomographie-gesteuerte Stanzbiopsie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein zytologisches Aspirat soll für die Diagnosestellung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms nicht verwendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine sichere Diagnose gestellt werden kann, ist abhängig von der Größe der Gewebebiopsie. Klinisch relevante histologische Eigenschaften, wie die für die Diagnosestellung wichtige Architektur des Prozesses, ein zusätzlicher Anteil eines indolenten Lymphoms und somit auch Hinweise auf ein transformiertes Lymphom, werden in großen Biopsien (Lymphknotenexzisionen) häufiger als in kleinen Stanzbiopsien nachgewiesen. In einer 1510 Patient*innen umfassenden retrospektiven Studie versagte die Stanzbiopsie in 8,3%, die Exzisionsbiopsie dagegen nur in 2,8% der Fälle bei der Diagnosestellung [18]. In anderen retrospektiven Studien, in denen 96-194 Patient*innen untersucht wurden, lag die Erfolgsrate der Stanzbiopsie für eine adäquate Lymphomdiagnose bei ca. 85% [12][13][14][15]. Bei Selektion geeigneter Fälle war die Stanzbiopsie in einer retrospektiven Untersuchung in 230 von 237 Biopsien (97%) aussagefähig [16]. Die Erfolgsrate der offenen Biopsie lag in derselben Studie bei 98,8% (79 von 80 Biopsien). Alle Fälle, in der die Stanzbiopsie versagte, ließen sich durch eine anschließende offene Biopsie klären. Naturgemäß ist die Art der Gewebeentnahme und damit die Gewebegröße im klinischen Alltag abhängig von der Zugänglichkeit der Läsionen und der Komorbidität [18]. Für geeignete Patient*innen ist die Stanzbiopsie eine gute Alternative zur offenen Biopsie. In einer 376 umfassenden randomisierten Studie war die Doppler-Ultraschall-gesteuerte großlumige Stanzbiopsie bei 2,1% der Patient*innen nicht verwertbar [17]. Bei den übrigen erwies sie sich hinsichtlich Sensitivität, Wartezeit, Komplikationen und Kosten der offenen Biopsie überlegen. Die rein zytologische Untersuchung eines Aspirats war in einer systematischen Übersicht von 31 zwischen 1989 und 2012 publizierten Studien für die Diagnosestellung nicht ausreichend [14]. Dies wurde in einer neueren Arbeit bestätigt [16].

4.2.2. Referenzpathologische Begutachtung

4.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histologische Diagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms sollte durch eine Pathologie vorgenommen werden, die methodisch in der Lage ist, gemäß WHO-Klassifikation zu diagnostizieren und darin auch erfahren ist.
	Konsens

Hintergrund

Aggressive B-Zell Lymphome [Tabelle 1](#) sind eine heterogene Kategorie hochproliferierender lymphatischer Neoplasien, deren Gemeinsamkeit ein blastärer Tumorzelltyp ist. So ist der häufigste Subtyp, das diffuse großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL) aus überwiegend großen Blasten zusammengesetzt. High-grade B-Zell-Lymphome und das Burkitt-Lymphom hingegen bestehen überwiegend aus mittelgroßen, häufig „blastoiden“ Zellen. Andererseits ist die besondere Kategorie des Diffusen großzelligen B-Zell Lymphoms/High-grade B-Zell-Lymphoms mit *MYC*- und *BCL2*- (mit oder ohne *BCL6*-) Rearrangement ausschließlich - und im Gegensatz zum High-grade B-Zell Lymphom, NOS - durch die Anwesenheit dieser beiden (oder drei) Translokationen definiert und kann zytomorphologisch eine DLBCL- oder eine mittelgroßzellige „high-grade“ Zytologie aufweisen. Damit setzt die eindeutige Diagnosestellung des DLBCL bzw. seiner von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angegebenen Erscheinungsformen bzw. Subentitäten und seine Abgrenzung insbesondere vom High-grade B-Zell-Lymphom einerseits und vom Burkitt-Lymphom andererseits [9] Erfahrung mit diesem Tumortyp und seinem nosologischen Umfeld voraus. So ist es zum Beispiel innerhalb klinischer Studien - gerade auch z.B. vor dem Hintergrund der immer häufiger angewandten CAR T-Zelltherapie - erforderlich, distinkte Kategorien bzw. Subgruppen aggressiver Lymphome präzise zu definieren und von anderen z.B. ebenfalls hochproliferierenden Tumorentitäten - wie z.B. dem folliculären Lymphom Grad 3 oder blastischen Mantelzell-Lymphomen - sicher zu unterscheiden. Hierfür erforderliche spezielle Untersuchungsmethoden, wie z.B. die Interphasenzytogenetik zur Diagnose von Translokationen von *MYC*, *BCL2* und *BCL6*, stehen nicht in allen Instituten für Pathologie zur Verfügung. Die wesentlichen Entitäten bzw. Kategorien aggressiver B-Zell-Lymphome sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt (nach der 5. ed. der WHO-Klassifikation Hämato-lymphoider Tumoren 2022).

Tabelle 4: Großzellige B-Zell Lymphome und verwandte Entitäten der WHO-Klassifikation 2017 (WHO 5th ed. 2022)

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)
<i>Morphologische Varianten</i>
Zentroblastisch
Immunoblastisch
Anaplastisch
Andere
<i>Molekulare Subtypen</i>
Keimzentrums-B-Zell-Typ (GCB-DLBCL)
Aktivierter B-Zell-Typ (ABC-Typ)
Andere großzellige B-Zell-Lymphome
T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom
Diffuse großzellige B-Zell Lymphome immunprivilegierten Lokalisationen wie z.B. das primäre diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)
Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vom "leg type"
EBV-positives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chronischer Entzündung
Lymphomatoide Granulomatose
Großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4-Rearrangement
Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell Lymphom
Intravaskuläres großzelliges B-zell-Lymphom
ALK-positives großzelliges B-Zell Lymphom
Plasmoblastisches Lymphom
HHV8-positives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Primäres Effusionslymphom
High-grade B-Zell-Lymphom
Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom/High-grade B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- (mit/ohne) BCL6-Rearrangement
High-grade B-Zell-Lymphom, NOS

[9]

4.3. Pathologisch-anatomische Diagnostik

German Ott

4.3.1. Immunhistochemische Diagnostik

4.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histomorphologische Diagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms soll durch immunhistochemische Zusatzuntersuchungen abgesichert bzw. ergänzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Histologie wird durch eine Immunhistochemie ergänzt, um die B-Zell-Natur bzw. die plasmoblastische Differenzierung des Lymphoms (CD20, CD79a, IRF4/MUM, CD138) zu bestätigen. Die Beschreibung prognostisch relevanter molekularer Subgruppen des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms – Keimzentrums B-Zellen ähnlich (GCB-ähnlich) bzw. aktivierten B-Zellen ähnlich (ABC-ähnlich) hat eine prognostische, jedoch derzeit keine prädiktive Bedeutung. Bemerkenswert ist, dass ein prognostischer Unterschied zwischen GCB- und ABC-ähnlichen Subtypen des DLBCL insbesondere in populationsbasierten Kohorten gesehen wurde, während innerhalb von Studienkohorten ein solcher prognostischer Unterschied – auch analysiert mit der Methode der Gen-Expression – nicht in allen Fällen zu erkennen war [19]; nichtsdestoweniger kann die molekulare Subklassifikation vom DLBCL anhand der Gen-Expression auch therapeutische Hinweise geben; so ist bekannt, dass ABC-ähnliche DLBCL mit einer Aktivierung des B-Zell-Rezeptor- und NFkappaB-Signaltransduktionswegs vergesellschaftet sind und möglicherweise für eine Therapie mit Inhibitoren dieser Signalwege in Frage kommen.

Die aktualisierte WHO-Klassifikation fordert die Bestimmung der molekularen Subgruppen des DLBCL, NOS (vgl. [Tabelle 1](#)) in der Primärdiagnose diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome. Die Bestimmung der Gen-Expression kann heute reproduzierbar und verlässlich durch entsprechende Algorithmen am Paraffin-Material durchgeführt werden [20][21]; diese Technik ist aber noch vergleichsweise wenig verbreitet, so dass eine Bestimmung des „cell of origin“ (COO)-Subtyps über immunhistochemische Algorithmen, z.B. den Hans-Klassifikator [22] durch die Bestimmung von CD10, BCL6 und IRF4/MUM1 als ausreichend angesehen wird. Bereits heute ist es allerdings klar, dass die immunhistochemische GCB/non-GCB-Klassifikation der molekularen Analyse deutlich unterlegen ist. Bislang werden aber derartige molekulare Analysen - wie auch FISH-Analysen - nicht im Rahmen der DRGs vergütet.

4.3.2. Molekulare Diagnostik

4.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die erweiterte Diagnostik, insbesondere zur Abgrenzung des Diffusen großzelligen B-Zell Lymphoms/High-grade B-Zell-Lymphoms mit Rearrangierung von <i>MYC</i> und <i>BCL2</i> (mit/ohne <i>BCL6</i>) und des Burkitt-Lymphoms sollten ergänzende (interphasen-)zytogenetische Untersuchungen durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Für die Diagnose des Diffusen großzelligen B-Zell Lymphoms/High-grade B-Zell-Lymphoms mit Rearrangierung von *MYC* und *BCL2* (mit/ohne *BCL6*) ist prinzipiell eine zytogenetische oder molekularzytogenetische Untersuchung erforderlich [9], in der Regel am Paraffinmaterial durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Die Empfehlung zur Durchführung einer *MYC*-Translokationsdiagnostik gilt derzeit nur für die (überwiegend nodalen) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome NOS. Allerdings hat die Translokationsdiagnostik auch außerhalb dieser Entität eine diagnostische Relevanz, z.B. beim plasmoblastischen Lymphom, das in 50 - 70% der Fälle durch eine *MYC*-Translokation gekennzeichnet ist, oder beim Burkitt-Lymphom, in dem die *MYC*-Translokation in > 95% der Fälle und hier in erster Linie als IG::*MYC*-Translokation zu finden ist, während eine zusätzliche Translokation z.B. von *BCL2* oder *BCL6* die Diagnose eines Burkitt-Lymphoms ausschließt. Andere genetische Marker, wie z.B. der Nachweis von Imbalancen in 11q23/q24 beim High-grade B-Zell Lymphom mit 11q-Aberration oder Rearrangements von *PD-L1* oder *PD-L2* beim primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom, wie auch Rearrangements in anderen Genen, die in charakteristischer Weise in bestimmten Subtypen oder Varianten des DLBCL nachzuweisen sind (z.B. *CIITA*-Rearrangements), oder der Nachweis einer Translokation von *ALK* im *ALK*-positiven großzelligen B-Zell-Lymphom haben ebenfalls eine mögliche diagnostische Relevanz. Sie können eingesetzt werden, wenn histologische und immunhistochemische Befunde nicht eindeutig sind oder wenn bestimmte klinische/histologische Befunde vorliegen (z.B. weibliches Geschlecht, junges Patientenalter, Mediastinaltumor), die auf einen speziellen klinisch-pathologischen Subtyp des DLBCL (z.B. primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom) hinweisen. Ähnlich wie in der Frage der Bestimmung der COO werden diese Analysen - wie auch eine erweiterte molekulare Diagnostik, siehe unten - derzeit im stationären Bereich nicht (über DRGs) vergütet; eine ambulante Refinanzierung ist möglich.

4.4. Molekulare Risikostratifikation

German Ott

4.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine eingehendere molekulare Risikostratifizierung großzelliger B-Zell-Lymphome über die Routinediagnostik hinaus sollte mangels therapeutischer Konsequenzen nicht durchgeführt werden.

Hintergrund:

In den letzten Jahren konnte auch in den deutschen Studienkohorten eine Reihe von molekularen Risikofaktoren beim DLBCL identifiziert werden, so zum Beispiel der Nachweis einer *MYC*-Translokation, insbesondere auch eine *MYC*-Translokation in Kombination mit einer Translokation von *BCL2* oder *BCL6* („double hit“), Mutationen in *TP53* oder eine gleichzeitige Expression von *MYC*-Protein und *BCL2*-Protein („double expressor“) [23][24][25]. Die Bestimmung dieser Risikofaktoren – abgesehen von ihren diagnostischen Implikationen, siehe oben – haben aber bislang keinen Eingang in die (auch erweiterte) Routine-Diagnostik aggressiver B-Zell-Lymphome gefunden. Eine erweiterte molekulare Charakterisierung von diffusen großzelligigen B-Zell-Lymphomen über die Klassifikation als GCB- oder ABC-Typen und die *MYC*-Translokation oder -Überexpression hinaus hat gezeigt, dass diese Tumoren in prognostische Gruppen eingeteilt werden können, die bemerkenswerterweise auch in unterschiedlichen Ansätzen und in unterschiedlichen Kohorten ähnlich definiert werden konnten [28][26]. Nachdem es sich hier aber um zum Teil sehr aufwändige und komplizierte Algorithmen handelt, spielen sie derzeit auch in der Risikostratifizierung des DLBCL keine Rolle; eine mögliche Ausnahme stellen Genmutationen dar, wie sie auch für eine diagnostische Subklassifizierung möglicherweise herangezogen werden können. So ist bekannt, dass GCB-ähnliche DLBCL und ABC-ähnliche DLBCL distinkte Gen-Mutationen wie *EZH2*, *KMT2D*, *CREBBP* und *EP300* für GCB-DLBCL und *CARD11*, *CD79A*, *CD79B*, *MYD88* und *TNFAIP3* für ABC-DLBCL aufweisen. Einige dieser Mutationen, wie zum Beispiel *MYD88 L265P*, werden auch vermehrt in distinkten Varianten bzw. Subtypen des DLBCL nachgewiesen, wie zum Beispiel in primären ZNS-Lymphomen, dem primär kutanen DLBCL vom „leg type“ und DLBCL, die sich primär in immunprivilegierten Lokalisationen, z.B. im Hoden manifestieren [27]. Eine eingehendere molekulare Risikostratifizierung großzelliger B-Zell-Lymphome über die Routinediagnostik hinaus spielt derzeit mangels therapeutischer Konsequenzen keine Rolle.

5. Diagnostik II – Staging und andere prätherapeutische Maßnahmen

Arbeitsgruppenleitung: Ulrich Dührsen, Dirk Hellwig

Weitere Autor*innen: Bettina Böttcher, Markus Dietlein, Jirka Grosse, Pia Heußner, Ulrike Holtkamp, Sabine Kliesch, Carsten Kobe, Frank-Michael Köhn, Thorsten Persigehl, Bettina Toth, Lale Umutlu, Ulrich Wedding

5.1. Maßnahmenplanung

Ulrich Dührsen, Ulrich Wedding

5.1.1. Dringlichkeit

5.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Vorliegen der histologischen Diagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms sollen diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des Ausbreitungsstadiums, Erkennung von Risikofaktoren und Beurteilung wichtiger Organfunktionen durchgeführt werden.
	Starker Konsens

5.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Vorliegen der histologischen Diagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms sollten bei nicht abgeschlossener Familienplanung fertilitätserhaltende Maßnahmen angeboten werden (siehe Kapitel 5.5.).
	Starker Konsens

5.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach histologischer Diagnosesicherung sollten die Ausbreitungsdiagnostik, Risikobeurteilung und Organfunktionsdiagnostik innerhalb von 2 Wochen und eventuelle fertilitätserhaltende Maßnahmen (siehe Kapitel 5.5) innerhalb von 4 Wochen abgeschlossen sein.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Das DLBCL ist eine rasch voranschreitende, unbehandelt oft in wenigen Wochen zum Tode führende Erkrankung. Um das Risiko nach Diagnosestellung auftretender Schäden zu minimieren und eine rasche Therapieeinleitung zu gewährleisten, wird die Diagnostik bei kurativem Therapiekonzept so früh wie möglich abgeschlossen. Da

junge DLBCL-Patient*innen in der Mehrzahl geheilt werden, werden bei nicht abgeschlossener Familienplanung fertilitätserhaltende Maßnahmen eingeleitet, sofern die Krankheitsentwicklung dies ohne Gefährdung der Patient*innen zulässt.

5.1.2. Ausbreitungsdiagnostik und Risikobeurteilung

5.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Ausbreitungsdiagnostik und Risikobeurteilung soll Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren (siehe Kapitel 5.2) und ggf. weitere Maßnahmen inklusive Biopsien und/oder Punktionen umfassen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Anamnese

Die Anamnese erfasst die klinischen Symptome, insbesondere eine evtl. vorhandene B-Symptomatik [29]:

- nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38°C,
- nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche),
- nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten.

Der Allgemeinzustand wird entsprechend dem Aktivitätsindex der Weltgesundheitsorganisation (WHO) dokumentiert:

Tabelle 5: Aktivitätsindex der Weltgesundheitsorganisation

Aktivitätsindex nach WHO	Definition
0	normale Aktivität, asymptomatisch
1	leichte Arbeit möglich, symptomatisch
2	Selbstversorgung möglich, <50% der Tageszeit bettlägerig
3	begrenzte Selbstversorgung möglich, >50% der Tageszeit im Bett / Sessel
4	vollständig pflegebedürftig

Darüber hinaus werden in der Anamnese schwere Begleiterkrankungen und Funktionseinschränkungen erfragt. Die Familienanamnese dient der Erfassung einer familiären Prädisposition für Lymphome und Leukämien [30]. Die Sozialanamnese dient der Abschätzung, ob die bei dem*der Patient*in geplanten medizinischen Maßnahmen in seinem*ihren sozialen Umfeld durchführbar sind.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung ist Teil der Ausbreitungsdiagnostik und schließt die Untersuchung peripherer Lymphknoten und des Abdomens ein. Sie gibt darüber hinaus Hinweise auf den Zustand und die Funktion von Herz, Lunge, Leber, Haut, Nervensystem und anderen Organen.

Labordiagnostik

Laboruntersuchungen erfassen die Aktivität des Lymphoms, die für die Therapietoleranz wichtige Knochenmarkfunktion und Blutgerinnung, die für die Medikamenten-Elimination wichtige Nieren- und Leberfunktion, therapierelevante chronische Infektionen und eine etwaige Schwangerschaft. Die Kenntnis der Schilddrüsenfunktion ist wichtig für behandlungsbedingte Störungen (z.B. Jod-induzierte Hyperthyreose, Strahlen-induzierte Hypothyreose). Folgende Untersuchungen eignen sich für die Ausgangsdiagnostik:

- Blutbild mit Differentialverteilung
- Blutgerinnungsuntersuchungen (Fibrinogen, INR, PTT)
- Klinische Chemie (Kreatinin, Harnsäure; Bilirubin, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Laktatdehydrogenase [LDH], GOT, GPT; TSH basal)
- Serologische Untersuchungen auf HIV1/2 (Antikörpersuchtest), Hepatitis B (Hbs-Antigen, Hbs- und Hbc-Antikörper, ggf. HBV-DNA) und Hepatitis C (HCV-Antikörper)
- bei gebärfähigen Frauen: b-HCG

Weitere Maßnahmen inklusive Biopsien und/oder Punktionen

Über die genannten Untersuchungen und bildgebende Verfahren (s. [Kapitel 5.2.1](#)) hinaus können in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik weitere Maßnahmen zur exakten Festlegung des Ausbreitungsstadiums erforderlich sein. So bieten sich bei Verdacht auf zentralnervöse oder gastrointestinale Manifestationen MRT- bzw. endoskopische Untersuchungen an. Aufgrund der physiologisch hohen Glukoseaufnahme in Hirn und Darmwand ist die Aussagekraft der FDG-PET in diesen Bereichen beschränkt. Um einen Lymphombefall von Körperhöhlen zytologisch nachzuweisen, können Punktionen indiziert sein (z.B. Liquor cerebrospinalis, Aszites, Pleura- und Perikardergüsse). Der Goldstandard für den Nachweis eines Lymphombefalls ist die Biopsie, die ebenso wie die zuvor genannten Maßnahmen insbesondere dann zu erwägen ist, wenn aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen erwachsen. Zur Knochenmarkbiopsie siehe [Kapitel 5.2.2](#)

5.1.3. Organfunktionsdiagnostik

5.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die der Beurteilung der Therapietoleranz und therapiebedingter Toxizitäten dienende Organfunktionsdiagnostik soll die Blutbildung, das Herz, die Leber, die Nieren, das Nervensystem und – je nach Komorbidität – weitere Organsysteme umfassen.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Zur Beurteilung der Therapietoleranz durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen siehe Hintergrundinformationen in [Kapitel 5.1.2](#).

Zur genaueren Beurteilung der Herz- und Lungenfunktion und als Ausgangsbefund für etwaige Nebenwirkungen der Behandlung bieten sich darüber hinaus ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Echokardiographie und eine Lungenfunktionsuntersuchung an.

Bezüglich der prätherapeutischen Überprüfung der Gonadenfunktion bei nicht abgeschlossener Familienplanung siehe [Kapitel 5.5](#)

5.1.4. Geriatriches Assessment

5.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei älteren Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom sollte vor Therapiebeginn ein geriatriches Assessment mit dem Ziel durchgeführt werden, die Therapieverträglichkeit und die Prognose besser abschätzen und damit die Therapieentscheidung auf eine bessere Grundlage stellen zu können, indem die Patient*innen als ‚fit‘, ‚unfit‘ und ‚frail‘ klassifiziert werden.
	Starker Konsens

5.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim prätherapeutischen geriatrichen Assessment sollten insbesondere die Komorbidität, kognitive, lokomotorische und nutritive Defizite sowie Autonomiedefizite unter Verwendung dazu geeigneter Testinstrumente beziffert werden.
	Starker Konsens

5.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für das geriatriche Assessment kann ein 2-stufiges Vorgehen (geriatriches Screening, z.B. mittels G8, gefolgt von einem umfassenden Assessment bei Einschränkungen im Screening) gewählt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Das DLBCL wird überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter diagnostiziert. In Großbritannien betrug das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in den Jahren 2004-2009 70 Jahre. Etwa ein Viertel der Patient*innen war älter als 75 Jahre [31]. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz kontinuierlich an [32]. Auf Grund des Alters ist die Einteilung der Patient*innen in drei Gruppen zu empfehlen: bis 60-65 Jahre, 60-65 bis 80 Jahre und über 80 Jahre.

Ältere Patient*innen mit DLBCL (ab einem Alter von 60-65 Jahren) und insbesondere hochaltrige Patient*innen (ab einem Alter von 80 Jahren) bilden eine sehr heterogene Gruppe bezüglich des Vorliegens von alternstypischen Problemen. Zu den Problemen

gehören Multimorbidität und Polypharmazie, kognitive Defizite (Delir, Demenz, Depression), lokomotorische Defizite (inklusive Sturzneigung), chronische Schmerzen und Wunden, nutritive Störungen (Mangelernährung, Dehydratation, Sarkopenie, Dysphagie), Inkontinenz sowie Herabsetzung der Fähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens (Körperhygiene, Nahrungszufuhr und -ausscheidung, Haushaltsführung) selbständig durchzuführen. Existierende Prognose-Scores, die das numerische Alter als Parameter integrieren, haben diese altersassoziierten Veränderungen nicht untersucht, da die Informationen meist nicht systematisch erhoben werden. Es bleibt daher offen, ob das numerische Alter allein ein relevanter Prognosefaktor bleibt, wenn altersassoziierte Veränderungen, wie sie im geriatrischen Assessment systematisch erfasst werden, in die Prognose einfließen.

In einer systematischen Übersichtsarbeit zum DLBCL wurden fünf prospektive und zwei retrospektive, 73-1353 Patient*innen umfassende Studien referiert, in denen sich die Items des geriatrischen Assessments bei alten DLBCL-Patient*innen als prognostisch relevant erwiesen [33]. Neben dem Alter enthielt das Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) insbesondere Instrumente zur Erfassung von Komorbiditäten („Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics“, CIRS-G), eigenständiger Grundversorgung („Activity of Daily Living“, ADL), Alltagskompetenz („Instrumental Activity of Daily Living“, IADL) und geriatrischen Syndromen [34]. Auf Grundlage des CGA wurden die Patient*innen in den meisten Studien in die Kategorien ‚fit‘, ‚unfit‘ und ‚frail‘ (‚frail‘) eingeteilt [33]. Je nach Patientenkollektiv und verwendeten Instrumenten lag der Anteil fitter Patient*innen bei 41-70%, unfitter Patient*innen bei 16-38% und hinfalliger Patient*innen bei 13-38%. In allen Studien korrelierte das Ergebnis des CGA mit dem Gesamtüberleben, in drei Studien zusätzlich mit dem progressions- oder ereignisfreien Überleben, in je zwei Studien mit der kompletten Remissionsrate bzw. Toxizität und in einer Studie mit der standardisierten Mortalitätsrate.

Basierend auf Alter, Komorbiditäten sowie ADL- und IADL-Score empfiehlt die italienische Lymphom-Studiengruppe die Einteilung der Patient*innen ab 65 Jahre in drei Gruppen [35]. Die Kategorien ‚fit‘ (55% von 1163 untersuchten Patient*innen), ‚unfit‘ (28%) und ‚frail‘ (18%) gingen mit 3-Jahres-Überlebensraten von 75%, 58% und 43% einher. Hierbei wurden fitte Patient*innen am häufigsten mit einer voll dosierten ($\geq 70\%$), unfitte Patient*innen mit einer voll dosierten oder reduzierten Anthrazyklinhaltigen Therapie und hinfallige Patient*innen mit einer reduzierten Anthrazyklinhaltigen oder nicht-Anthrazyklinhaltigen palliativen Therapie behandelt. Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie blieben die Gründe für die Auswahl unterschiedlicher Therapieintensitäten innerhalb der gleichen CGA-Gruppe unklar. Welche Art der Behandlung für die einzelnen CGA-Gruppen am besten geeignet ist, muss in zukünftigen Studien systematisch untersucht werden.

Tabelle 6: Vorschlag der Fondazione Italiana Linfomi zur Einteilung der Patient*innen-Fitness

sCGA-Gruppe	Einteilungsinstrumente				Therapieintensität	3-Jahres-Überleben
	Alter	CIRS-G	ADLs	IADLs		
„Fit“	< 80	0 Score = 3-4, ≤ 8 Score = 2	≥ 5	≥ 6	FD: 86% RD: 13% PT: <1%	75%
„Unfit“	< 80	≥ 1 Score = 3-4, > 8 Score = 2	< 5	< 6	FD: 48% RD: 36% PT: 16%	58%
	≥ 80	0 Score = 3-4, < 5 Score = 2	6	8		
„Frail“	≥ 80	≥ 1 Score = 3-4, ≥ 5 Score = 2	< 6	< 8	FD: 16% RD: 37% PT: 47%	43%

Abkürzungen: sCGA: simplified Comprehensive Geriatric Assessment. CIRS-G: Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics; CIRS-G-Kategorien: (a) kardial, (b) vaskulär, (c) hämatologisch, (d) respiratorisch, (e) Hals, Nase, Ohren, (f) oberer Gastrointestinaltrakt, (g) unterer Gastrointestinaltrakt, (h) hepatobiliär, (i) renal, (j) urogenital, (k) muskuloskeletal/Haut; (l) neurologisch, (m) endokrin/Brustdrüse, (n) psychiatrisch. Score 2 bedeutet tägliche Behandlungsbedürftigkeit oder mäßiggradige Behinderung/Morbidität. Score 3 bedeutet schlechte Kontrolle mit der Erstlinien-Therapie, ausgeprägte Behinderung, schwere Störung oder Organversagen. ADL: Activity of Daily Living; ADL-Punktvergabe (maximal 6): Selbständigkeit (a) zu baden, (b) sich anzuziehen, (c) zur Toilette zu gehen, (d) ins Bett zu gehen und das Bett zu verlassen, (e) Kontinenz, (f) Nahrungsaufnahme. IADL: Instrumental Activity of Daily Living; IADL-Punktvergabe (maximal 8): Selbständigkeit (a) ein Telefon zu benutzen, (b) einzukaufen, (c) ein Essen zuzubereiten, (d) Arbeiten im Haus zu erledigen, (e) Wäsche zu waschen, (f) Transportmittel zu benutzen, (g) seine Medikamente einzunehmen, (h) Geldangelegenheiten zu regeln. Therapieintensität: FD: Full Dose (≥70% der üblichen Dosis einer Anthrazyklin-haltigen Therapie, z.B. R-CHOP); RD: Reduced Dose (<70% der üblichen Dosis einer Anthrazyklin-haltigen Therapie, z.B. R-miniCHOP); PT: Palliative Therapy (keine Anthrazyklin-haltige Therapie)

Die Daten zeigen, dass die qualitative und quantitative Erfassung der genannten alternstypischen Probleme bei individuellen Patient*innen grundsätzlich durch ein geriatrisches Assessment in Ergänzung zur Anamnese und körperlichen Untersuchung gelingt. Besonders wichtige Komponenten des geriatrischen Assessment sind die IADL und die mittels CIRS-G erfassten Komorbiditäten.

Zur Vereinfachung des Vorgehens kann ein geriatrisches Screening, z.B. mit dem „Geriatric 8“ (G8)-Score (8), empfohlen werden, um dann nur Patient*innen mit Einschränkungen im Screening einem umfassenderen Assessment zuzuführen. Screening-Instrumente wurden beim DLBCL in verschiedenen Studien erfolgreich eingesetzt [36][37]. Der G8-Score eignet sich gut zur Vorhersage schwerwiegender hämatologischer und nicht-hämatologischer therapiebedingter Toxizität einschließlich febriler Neutropenie. In einer 398 Patient*innen im Alter von 65-96 Jahren umfassenden retrospektiven Studie ereigneten sich schwere Nebenwirkungen bei Patient*innen mit einem G8-Score ≤11 (von maximal 17 Punkten; 55% der

Patient*innen) etwa doppelt so häufig wie bei Patient*innen mit einem Score >11 (45% der Patient*innen). Am häufigsten traten schwere Nebenwirkungen unter R-CHOP oder R-CHOP-artigen Protokollen im ersten Therapiezyklus auf (G8-Score ≤11: 52%; >11: 24%). In den nachfolgenden 7 Zyklen reduzierte sich die Häufigkeit in beiden Gruppen auf etwa die Hälfte. Der Vorteil eines hohen G8-Scores im Hinblick auf schwere Nebenwirkungen blieb aber unverändert bestehen [37].

5.2. Bildgebende Verfahren, Knochenmarkbiopsie und Stadieneinteilung

Ulrich Dührsen, Dirk Hellwig, Thorsten Persigehl, Lale Umutlu

5.2.1. Bildgebende Verfahren

5.2.1.1. Positronenemissionstomographie/Computertomographie

5.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei kurativem Therapiekonzept soll zur Festlegung des Ausbreitungsstadiums des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms eine Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) durchgeführt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Stadieneinteilung	[38]; [39]; [40]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Größe nodaler und extranodaler Lymphommanifestationen wird mit Hilfe der CT, ihre metabolische Aktivität mit Hilfe der PET ermittelt. Soweit nicht anders angegeben, wird hierzu der Tracer [18F]Fluordesoxyglukose (FDG) verwendet. Fast alle DLBCL reichern vermehrt FDG an. In Studien von 51 und 222 Patient*innen lag der Anteil FDG-positiver Lymphome bei 100% bzw. 97% [58][57]. Die FDG-Anreicherung ist meist kräftig, mit einem maximalen Standardized Uptake Value (SUV) im Median um 20 [56][43].

Aufgrund ihrer Sensitivität wird die PET/CT in internationalen Leitlinien („Cheson-Leitlinien“) seit 2007 zum Staging des DLBCL empfohlen [42]. Seit 2014 gilt sie in der neuesten Version, der „Lugano-Leitlinie“, als ‚Goldstandard‘ der Bildgebung [60]. Eine sichere Unterscheidung limitierter und fortgeschrittener Stadien ist wichtig, da sich die Therapie unterscheidet [55][54]. Die PET/CT-Diagnostik für die initiale Ausbreitungsdiagnostik aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome ist seit März 2020 eine Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung.

Die PET/CT ist der CT bei der Stadieneinteilung überlegen. In einer 72 DLBCL-Patient*innen umfassenden prospektiven randomisierten Studie, die eine Kontrastmittel-unterstützte Volldosis-PET/CT mit einer Kontrastmittel-unterstützten 64-Schichten-Multidetektor-CT verglich, wurde bei 72% der Teilnehmer*innen das Ann Arbor-Stadium mit beiden Methoden korrekt zugeordnet (Referenzstandard hier und in

den meisten anderen Studien: alle klinischen Informationen einschließlich Bildgebung und weiterem Krankheitsverlauf) [38]. Im Vergleich zur CT besaß die PET/CT eine wesentlich höhere Sensitivität bei der Erkennung von Knochenmarkmanifestationen (67% versus 17%).

Weitere Hinweise auf die Überlegenheit der PET/CT gegenüber der Kontrastmittel-CT ergeben sich aus zahlreichen prospektiven und retrospektiven Studien, in denen die beiden Verfahren beim DLBCL [39][58], bei aggressiven Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphomen [40][41][52] oder bei Lymphomen im Allgemeinen verglichen wurden [51][50][49][59]. In einer 28 Patient*innen umfassenden retrospektiven DLBCL-Studie, in der in limitierten Stadien eine Low-dose-PET/CT ohne Kontrastmittel mit einer Kontrastmittel-CT verglichen wurde, wurden mit der PET/CT 14% mehr nodale und 7% mehr extranodale Manifestationen entdeckt [39]. Andererseits ließ sich bei 7% der Patient*innen ein aufgrund der CT angenommenes fortgeschrittenes Stadium nicht bestätigen. So wurde mit Hilfe der PET/CT bei 4% der Patient*innen ein höheres („upstaging“) und bei 18% ein niedrigeres Ann Arbor-Stadium („downstaging“) diagnostiziert, was bei 11% zu einer Therapieänderung führte. In einer zweiten retrospektiven Studie, die 38 DLBCL-Patient*innen unterschiedlicher Stadien umfasste, änderte sich das Ausbreitungsstadium aufgrund der Low-dose-PET/CT gegenüber der Kontrastmittel-CT bei 16% der Patient*innen [53]. Die CT versagte insbesondere bei der Erkennung knöcherner Manifestationen. Die Überlegenheit der PET/CT bei der Erkennung von Knochenläsionen ergibt sich auch aus einer 16 DLBCL-Patient*innen umfassenden Studie [48]. Die PET/CT zeigte bei allen Patient*innen, die CT dagegen nur bei 7 (44%) einen pathologischen Befund. Eine gezielte Knochenbiopsie ergab in 7 von 7 PET/CT-positiven Fällen eine Lymphominfiltration (100%). Die CT erbrachte keinerlei Informationen, die über die Informationen der PET/CT hinausgingen.

In Zusammenschau der für Lymphome vorliegenden Studien beruht die höhere Sensitivität der PET/CT gegenüber der Kontrastmittel-CT vor allem auf einer zuverlässigeren Erkennung extranodaler Manifestationen [38][53][41][51][50][59]. Im Vergleich zur Kontrastmittel-CT lassen sich mit der PET/CT diffuse Infiltrationen ohne Veränderung von Form und/oder Größe der betroffenen Organe besser erkennen [59]. In die größte Studie, eine prospektive Registerstudie, gingen 520 Patient*innen mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, davon 308 mit DLBCL, ein, bei denen aufgrund der CT ein limitiertes Stadium als sicher oder fraglich angenommen wurde. Bei Patient*innen mit vermeintlich sicher limitiertem Stadium führte die PET/CT in 28%, bei Patient*innen mit fraglich limitiertem Stadium in 56% der Fälle zur Korrektur in ein fortgeschrittenes Stadium, was bei 13% zu einer Therapieänderung führte [40]. Gegenüber einer ausschließlich mit Kontrastmittel-CT untersuchten historischen Kontrolle führten die Stadieneinteilung mittels PET/CT und die daraus resultierenden Therapieänderungen zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Hazard ratio [HR] 0,63, $p < 0,05$).

In den genannten Studien wurde die CT-Komponente der PET/CT entweder in Low-dose-Technik ohne oder in Full-dose-Technik mit Kontrastmittel eingesetzt. Das letztgenannte Verfahren erlaubt eine bessere anatomische Zuordnung der metabolischen Lymphomaktivität sowie eine bessere Beurteilung der Organe und weiterer Pathologien [47][46], ist aber mit einer deutlich höheren Strahlenexposition und Kontrastmittelbelastung verbunden [45][44]. Wenn bereits eine im Zuge der vorhergehenden Diagnostik angefertigte Kontrastmittel-CT vorliegt, kann die PET/CT-Ausbreitungsdiagnostik in Low-dose-Technik durchgeführt werden. Bei Fehlen einer separaten Kontrastmittel-CT werden die Bedingungen der PET/CT individuell festgelegt. In vergleichenden Studien unterschieden sich die mit beiden Methoden erzielten Ergebnisse bei Lymphomen nur geringfügig [51][47][46]. Die „Lugano-

Leitlinie' beschränkt den Wert der Full-dose-PET/CT auf die sichere Differenzierung intraabdomineller Lymphknoten und Darmschlingen, die Erkennung von Gefäßkompressionen und Thrombosen, die anatomische Planung einer Strahlentherapie und die exakte Lymphknotenvermessung im Rahmen klinischer Studien [60].

5.2.1.2. Andere bildgebende Verfahren

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Verzicht auf eine PET/CT soll das Ausbreitungsstadium bei kurativem Therapiekonzept durch eine Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) festgelegt werden. <i>CAVE: Eine Ganzkörper-MRT ist im ambulanten Setting kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Stadieneinteilung	[61]
	Starker Konsens

5.11	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verzicht auf eine PET/CT und Verzicht auf eine Ganzkörper-MRT soll das Ausbreitungsstadium bei kurativem Therapiekonzept durch eine Kontrastmittel-CT festgelegt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Gründe für einen Verzicht auf die PET/CT können u.a. fehlende Verfügbarkeit, Dringlichkeit des Therapiebeginns oder eine schwer kontrollierbare diabetische Stoffwechsellage mit Nüchternblutzucker-Konzentrationen über 200 mg/dl sein. Eine Alternative ist die Ganzkörper-MRT, deren Sensitivität sich bei aggressiven Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphomen in einer 8 Studien umfassenden Metaanalyse nicht von der Sensitivität der PET/CT bei der Erkennung von Krankheitsmanifestationen unterschied [61]. Ein wesentlicher Vorteil der MRT ist die fehlende Strahlenbelastung. Nachteile sind begrenzte Verfügbarkeit, lange Untersuchungszeiten, eingeschränkte Eignung für Patient*innen mit Klaustrophobie und Metallimplantaten und fehlende Standardisierung der Datenerhebung und -interpretation bei Lymphomen. Die Ganzkörper-MRT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Kostenübernahme ist daher nicht gesichert.

Vor Verfügbarwerden umfangreicher Daten zur PET/CT wurde in einer Metaanalyse die Kontrastmittel-CT als Standardverfahren für die Ausbreitungsdiagnostik bei Lymphomen bestätigt [62]. In diese Untersuchung gingen 3 CT-, 17 PET- und 4 PET/CT-Studien ein. Bei Lymphomen ohne vermehrte Glukoseaufnahme (überwiegend indolente Lymphome) gilt die Kontrastmittel-CT in der ‚Lugano-Leitlinie‘ weiterhin als

Methode der Wahl [60] und wird daher auch beim DLBCL eingesetzt werden, wenn eine PET/CT oder Ganzkörper-MRT nicht durchführbar sind.

5.2.1.3. Empfehlungen bei nicht kurativem Konzept

5.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei nicht kurativem Therapiekonzept können die Maßnahmen der Ausbreitungsdiagnostik reduziert werden.
	Starker Konsens

Bei nicht kurativem Therapiekonzept ist es sinnvoll, die Beeinträchtigung der Patient*innen durch diagnostische Maßnahmen auf ein Minimum zu beschränken. Anstelle der zuvor genannten bildgebenden Verfahren können hier insbesondere konventionelle Röntgenuntersuchungen und Sonographien zum Einsatz kommen.

5.2.2. Knochenmarkbiopsie

5.2.2.1. Situationen mit einer Empfehlung gegen eine Knochenmarkbiopsie

5.13	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Einsatz der PET/CT zur Stadieneinteilung soll bei kurativem Konzept in folgenden Situationen auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung durch die PET/CT • Fortgeschrittenes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium III oder IV; Kapitel 5.2.3.1) • Limitiertes Ausbreitungsstadium (Ann Arbor-Stadium I oder II) mit ‚bulky disease‘ (Kapitel 5.3.2.1) und/oder ≥ 1 ungünstigem Faktor des altersadjustierten ‚Internationalen Prognostischen Index‘ (IPI) (s. Kapitel 5.3.1.2).
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sensitivität (Stadieneinteilung) ⊕⊕⊕⊕ Spezifität (Stadieneinteilung) ⊕⊕⊕⊕ Positiver Vorhersagewert (Stadieneinteilung) ⊕⊕⊕⊕ Negativer Vorhersagewert (Stadieneinteilung) ⊕⊕⊕⊕ Stadieneinteilung	[63] ; [64] ; [65] ; [66] ; [67] ; [68] ; [69]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei Einsatz der PET/CT zur Stadieneinteilung wird in der ‚Lugano-Leitlinie‘ eine Knochenmarkbiopsie bei den meisten DLBCL-Patient*innen für nicht erforderlich gehalten [\[60\]](#). Diese Empfehlung beruht auf der größeren Sensitivität der PET/CT gegenüber der Knochenmarkbiopsie und der Tatsache, dass eine durch die PET/CT nicht erfasste Knochenmarkbeteiligung in den meisten Fällen keinen Einfluss auf die Therapie hat. Der Verzicht auf eine Knochenmarkbiopsie erspart Schmerzen, die in einer 235 Patient*innen umfassenden Studie von 70% der Teilnehmer*innen in unterschiedlicher Intensität angegeben wurden [\[89\]](#), und Komplikationen, insbesondere Blutungen und Infektionen, die zwar selten auftreten, in Einzelfällen aber tödlich verlaufen können [\[88\]](#).

Formen der Knochenmarkbeteiligung

In dreizehn 54–530 DLBCL-Patient*innen umfassenden Studien ließ sich mit PET/CT und Knochenmarkbiopsie bei median 27% der Patient*innen (Spannbreite: 15–50%) eine Knochenmarkbeteiligung nachweisen [63][64][65][66][90][87][86] [70][85][84][83][82] [82][81]. Goldstandard war der Nachweis eines Knochenmarkbefalls mittels PET/CT und/oder Knochenmarkbiopsie, der in den meisten Studien durch gezielte Biopsien, weitere bildgebende Verfahren und Verlaufsuntersuchungen (Rückgang der mit der PET/CT identifizierten FDG-Anreicherung unter Therapie) ergänzt wurde. Mit der PET/CT allein wurde eine Knochenmarkbeteiligung bei median 24% (Spannbreite: 9–44%), mit der Knochenmarkbiopsie allein bei 13% der Patient*innen (Spannbreite: 6–25%) nachgewiesen. Neben übereinstimmenden Befunden wurden in unterschiedlichem Maße diskrepante Befunde erhoben, in denen entweder nur die PET/CT (median 15% der Patient*innen [Spannbreite: 4–29%]) oder nur die Knochenmarkbiopsie (median 4% [Spannbreite: 1–11%]) ein positives Ergebnis erbrachten [63][64][65][66][90][87][86][70][85][84][82][81].

In sieben 54–327 Patient*innen umfassenden Studien stellte sich das Befallsmuster in der PET/CT in median 79% der Fälle (Spannbreite: 59–94%) als uni- oder multifokal und in median 21% der Fälle (Spannbreite: 6–41%) als diffus dar (mit oder ohne zusätzliche Foci) [64][65][90][86][85][84][82]. Fokale Manifestationen werden in der Literatur immer als Knochenmarkbefall gewertet, bei diffusem Befall ist die Zuordnung nicht einheitlich. In Zusammenschau von vier Studien führte eine gezielte Biopsie aus insgesamt 34 mit der PET/CT identifizierten Foci in 33 Fällen (97%) zum Nachweis einer Lymphominfiltration [48][90][70][80]. Der einzige Patient mit fehlendem Lymphomnachweis litt zusätzlich an einer myeloproliferativen Erkrankung, die die erhöhte FDG-Aktivität erklärte [70]. Eine ungezielte Beckenkammbiopsie erbrachte in sechs Studien, in denen 10–68 Patient*innen mit fokalem Knochenmarkbefall untersucht wurden, nur in median 26% der Fälle (Spannbreite: 0–36%) einen Lymphomnachweis [48][64][90][86][85][84]. Bei diffusem Knochenmarkbefall in der PET/CT war die Beckenkammbiopsie in fünf 2–18 Patient*innen umfassenden Studien in median 75% (Spannbreite: 22–100%) positiv [64][90][86][85][84]. Die Daten belegen, dass eine fokale FDG-Anreicherung im Knochenmark fast immer und eine diffuse Anreicherung in den meisten Fällen einem DLBCL-Befall entspricht. Bei fokalem Befall außerhalb des Beckenkamms zeigt sich in der Beckenkammbiopsie dagegen nur selten eine Lymphominfiltration. Die eingeschränkte Aussagekraft der Knochenmarkbiopsie beim DLBCL wird durch die Tatsache unterstrichen, dass die Häufigkeit des Lymphomnachweises mit der Länge der Knochenstanze korreliert [79] und sich in drei 107–170 Patient*innen umfassenden Studien um median 38% (Spannbreite: 4–50%) erhöhte, wenn statt einseitig beidseitig biopsiert wurde [78][77][76]. Um eine einzige Knochenmarkinfiltration zu erkennen, die der PET/CT entgangen ist, mussten sich in einer 169 Patient*innen umfassenden Studie 85 Patient*innen einer Beckenkammbiopsie unterziehen. Demgegenüber waren nur 9 PET/CT-Untersuchungen erforderlich, um einen bioptisch nicht nachweisbaren Knochenmarkbefall zu erkennen [90].

Histologisch besteht das Knochenmarkinfiltrat bei je etwa der Hälfte der DLBCL-Patient*innen aus großen Zellen, die dem DLBCL zuzuordnen sind („konkordanter Befall“), bzw. kleinen Zellen, die an ein indolentes Lymphom denken lassen („diskordanter Befall“) [65][66][86][79][75][74][73]. Der Infiltrationsgrad ist bei konkordantem Befall meist höher als bei diskordantem [59][44]. In drei Studien, in denen 14–88 Patient*innen mit histologisch nachgewiesener Knochenmarkbeteiligung untersucht wurden, ließ sich ein konkordanter Befall in median 75% (Spannbreite: 56–86%), ein diskordanter dagegen nur in 36% (Spannbreite: 29–40%) mit der PET/CT nachweisen [66][86][72]. Insbesondere bei einem Infiltrationsgrad <10–20% ist ein konkordanter Befall nicht immer darstellbar [64][71]. Ein konkordanter

Knochenmarkbefall geht im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS) [79][73] und Gesamtüberleben („overall survival“, OS) [79][75][74][73] mit einer schlechten Prognose einher. Ein diskordanter Befall hat dagegen keine prognostische Bedeutung. Der Krankheitsverlauf ist ähnlich wie bei DLBCL-Patient*innen ohne Knochenmarkbeteiligung [79][75][74][73].

Leistungsverhalten von PET/CT und Knochenmarkbiopsie

In einer Metaanalyse von sechs bis 2013 durchgeführten Studien, die insgesamt 599 Patient*innen einschlossen, ergab sich für die PET/CT für die Erkennung von Knochenmarkmanifestationen eine Sensitivität von 89% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 83–93%) und eine Spezifität von 100% (95%-KI: 99–100%) [63]. Bei 13% der Patienten (95%-KI: 8–17%) war die PET/CT positiv, obwohl die Beckenkammbiopsie keinen Befall zeigte, und bei 3% (95%-KI: 2–5%) entging der PET/CT ein durch die Biopsie nachgewiesener Befall. Die verlässliche Erkennung von Knochenmarkmanifestationen durch die PET/CT wurde in den folgenden Jahren in mehreren großen Studien (>150 DLBCL-Patient*innen) bestätigt [64][65][66][90][69]. In der bisher größten Studie, in die neben 896 DLBCL-Patient*innen auch 20 Patient*innen mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom und 14 Patient*innen mit follikulärem Lymphom Grad 3b eingingen, ergaben sich für PET/CT und Knochenmarkbiopsie folgende Testeigenschaften [68]:

Tabelle 7: Erkennung von Knochenmarkmanifestationen mittels PET/CT oder Beckenkammbiopsie bei 930 Patient*innen, die in der PETAL- oder OPTIMAL>60-Studie behandelt wurden

Testparameter	PET/CT	Knochenmarkbiopsie
Sensitivität	84% (95%-KI: 78–88)	38% (95%-KI: 32–45)
Spezifität	100% (95%-KI: 99–100)	100% (95%-KI: 99–100)
Positiver prädiktiver Wert	100% (95%-KI: 98–100)	100% (95%-KI: 96–100)
Negativer prädiktiver Wert	95% (95%-KI: 93–97)	84% (95%-KI: 81–86)

[68]

Klinische Konsequenzen einer Knochenmarkbeteiligung

Durch den Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung führte die PET/CT in sechs 130–327 Patient*innen umfassenden Studien bei Berücksichtigung aller Stadien bei median 7% der Teilnehmer (Spannbreite: 1–13%) zu einem höheren Krankheitsstadium, bei ursprünglicher Annahme eines limitierten Stadiums sogar bei bis zu 21% [64][65][90][69][70][85]). Eine Studie berichtete über hierdurch begründete Änderungen der Behandlung, die über alle Stadien verteilt bei 3% und bei ursprünglich limitiertem Stadium bei 11% der Patient*innen erfolgten [70]. Umgekehrt wurde durch die Knochenmarkbiopsie das Krankheitsstadium in sieben 130–530 Patient*innen umfassenden Studien bei median 2% der Patient*innen (Spannbreite: 0–9%) erhöht, in limitierten Stadien bei median 3% (Spannbreite: 0–8%) [64][65][66][90][69][70][85]. Das Infiltrationsmuster war bei den meisten Patient*innen diskordant und damit prognostisch irrelevant (alle Stadien: 69%; limitierte Stadien: 75%) [66]. In einer Studie ergaben sich aus dem bioptischen Nachweis einer Knochenmarkinfiltration bei einem von 155 Patient*innen (<1%) therapeutische Konsequenzen [65]. In einer anderen, 113 DLBCL-Patient*innen umfassenden Studie, in der die Lymphomausbreitung mittels Kontrastmittel-CT (ohne PET) und Knochenmarkbiopsie definiert wurde, führte die Biopsie bei 9 Teilnehmer*innen (8%)

zu einem erhöhten Ann Arbor-Stadium [92]. Trotz Änderung des Krankheitsstadiums blieb die Behandlung bei allen Patient*innen unverändert.

Die prognostische Bedeutung der mittels PET/CT oder Beckenkammbiopsie diagnostizierten Knochenmarkbeteiligung wird unterschiedlich beurteilt. Im Hinblick auf PFS, ereignisfreies Überleben („event-free survival“, EFS) und/oder OS besaßen in manchen Studien die PET/CT [66][90][82] und in anderen die Biopsie prognostische Bedeutung [63][69][86][85]. In einer Studie waren beide [70] und in einer anderen war keine der beiden Methoden prognostisch bedeutsam [81]. In einer weiteren Studie beeinflusste ein Knochenmarkbefall die Prognose nur dann, wenn er sowohl mit der PET/CT als auch mit der Biopsie nachgewiesen wurde [64].

Bei kurativem Konzept ist die empfohlene Primärtherapie des DLBCL – abgesehen von limitierten Krankheitsstadien ohne IPI-Risikofaktoren oder „bulky disease“ [55] – für alle Patient*innen gleich. Sofern die PET/CT ein limitiertes Stadium ohne die genannten Risikofaktoren ausschließt, ist daher eine Knochenmarkbiopsie aus therapeutischer Sicht nicht erforderlich. Auch als Ausgangsbefund für die Abschlussuntersuchung erscheint sie verzichtbar. In einer 1080 DLBCL-Patient*innen umfassenden retrospektiven Studie fand sich bei 69 Patient*innen (6%) bei Erstdiagnose in der Beckenkammbiopsie eine konkordante Knochenmarkinfiltration [91]. Bei der Abschlussuntersuchung stimmten die Ergebnisse von PET/CT und Beckenkammbiopsie bei allen Patient*innen überein (positiver und negativer prädiktiver Wert der PET/CT jeweils 100%). Selbst wenn sich ein konkordantes Infiltrat mit der PET/CT nicht darstellen sollte, ist die unilokuläre Beckenkammbiopsie aufgrund ihrer geringen Sensitivität (häufige falsch negative Befunde) von zweifelhaftem Wert [79][78][77][76].

5.2.2.2. Situationen mit einer Empfehlung für eine Knochenmarkbiopsie

5.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In limitierten Ausbreitungsstadien ohne „bulky disease“ und ohne ungünstige Faktoren des altersadjustierten „Internationalen Prognostischen Index“ sollte bei kurativem Konzept zur Stadieneinteilung eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

5.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verzicht auf eine PET/CT in der Ausbreitungsdiagnostik sollte bei kurativem Konzept zur Stadieneinteilung eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

In limitierten Ausbreitungsstadien ohne IPI-Risikofaktoren oder „bulky disease“ ergibt eine auf 4 Chemotherapiezyklen reduzierte Behandlung gleich gute Ergebnisse wie die in fortgeschrittenen Stadien übliche Behandlung mit 6 Zyklen. In der Empfehlung einer verkürzten Chemotherapie zugrunde liegenden randomisierten Studie wurde das limitierte Stadium u.a. mittels Knochenmarkbiopsie definiert [55]. Da in limitierten

PET/CT-Stadien etwa 3% der Knochenmarkbeteiligungen bildmorphologisch nicht erkannt werden [70], erscheint zum Ausschluss eines fortgeschrittenen Stadiums eine Knochenmarkbiopsie sinnvoll. Diese Forderung wird durch 3 Beobachtungen entschärft, die im Einzelfall ein abweichendes Verhalten rechtfertigen können:

1. In einer Studie von 209 Patient*innen mit limitierten PET/CT-Stadien wurde das Stadium bei 12 Patient*innen (6%) durch die Knochenmarkbiopsie zugunsten eines fortgeschrittenen Stadiums korrigiert. Nur bei 3 Patient*innen (1%) lag jedoch ein konkordanter, prognostisch relevanter Knochenmarkbefall vor [65]
2. Nach den Ergebnissen einer 192 Patient*innen umfassenden Studie kann das Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration in limitierten Stadien vorhergesehen werden [93]. Wenn zumindest einer der drei Faktoren ‚bulky disease >7cm‘, ‚Hämoglobin <10 g/dl‘ oder ‚Leukozyten <4/nl‘ vorliegt, beträgt das Risiko eines Knochenmarkbefalls 8%. Fehlen die genannten Risikofaktoren, reduziert sich das Risiko auf <1% (negativer prädiktiver Wert: 99,2%). Bei Patient*innen in limitierten Stadien ohne IPI-Risikofaktoren und ohne die genannten Risikofaktoren für eine Knochenmarkbeteiligung ist der Nachweis einer Lymphominfiltration in der Beckenkammbiopsie sehr unwahrscheinlich.
3. In einer 896 DLBCL-Patient*innen umfassenden Studie wies kein*e einzige*r Patient*in mit negativer Knochenmark-PET/CT und positiver Knochenmarkbiopsie ein limitiertes PET/CT-Stadium ohne IPI-Risikofaktoren oder ‚bulky disease‘ auf [68]. In der für eine verkürzte Chemotherapie qualifizierenden DLBCL-Subgruppe dürfte der alleinige Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung durch die Biopsie eine Rarität darstellen.

Die Kontrastmittel-CT ist zur Erkennung einer Knochenmarkbeteiligung nicht geeignet [38][59]. Bei Anwendung der Kontrastmittel-CT anstelle der PET/CT ist eine Knochenmarkbiopsie daher zur Stadieneinteilung zu empfehlen. Die MRT scheint eine Knochenmarkbeteiligung bei Lymphomen ähnlich gut zu erkennen wie die PET/CT [94][95]. Dies gilt auch für die in Erprobung befindliche FDG-PET/MRT [96]. Da die bisher vorliegenden Daten beschränkt sind und sich auf Lymphome im Allgemeinen und nicht speziell auf das DLBCL beziehen, ist auch bei der Stadieneinteilung mittels MRT eine Knochenmarkbiopsie zu empfehlen.

5.2.2.3. Knochenmarkbiopsie bei nicht kurativem Therapiekonzept

5.16	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei nicht kurativem Therapiekonzept kann unabhängig von den eingesetzten bildgebenden Verfahren auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei nicht kurativem Therapiekonzept ist es sinnvoll, die Beeinträchtigung des*der Patient*in durch diagnostische Maßnahmen auf ein Minimum zu beschränken. Dies gilt auch für die meist als schmerzhaft empfundene Knochenmarkbiopsie. In manchen Situationen kann sich eine Knochenmarkbiopsie allerdings auch bei nicht kurativem Konzept anbieten (z.B. Stellung der DLBCL-Diagnose, Abklärung einer peripheren Zytopenie zur Erkennung von Zweiterkrankungen und Abschätzung der Therapietoleranz).

5.2.3. Stadieneinteilung

5.2.3.1. Ann Arbor-Klassifikation

5.17	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom soll entsprechend seiner Ausbreitung nach der Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation in Stadien eingeteilt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Wesentliches Ziel der im Jahre 1971 publizierten Ann Arbor-Klassifikation war die Unterscheidung von Lymphomstadien, die entweder für eine Strahlen- oder eine Chemotherapie geeignet waren [29]. In den darauffolgenden Jahrzehnten etablierte sich die Immunchemotherapie für alle Stadien, wobei sich die Anzahl erforderlicher Therapiezyklen als stadienabhängig erwies. Die Bedeutung der Strahlentherapie wurde geringer. Mit dem Einzug der PET/CT in die Diagnostik wird die Bestrahlung in zunehmendem Maße auf FDG-positive Restmanifestationen beschränkt, die nach Abschluss der Chemoimmuntherapie persistieren.

Die Ann Arbor-Klassifikation ist von therapeutischer und prognostischer Bedeutung. Um ihrem Anspruch als Therapiesteuerungselement gerecht zu werden, wurde sie immer wieder an die aktuelle Therapie angepasst. Die jüngste Änderung in Form der ‚Lugano-Kriterien‘ gruppiert die 4 Stadien der Ann Arbor-Klassifikation in ‚limitierte‘ (I, II) und ‚fortgeschrittene‘ Stadien (III, IV), beschränkt extranodale Manifestationen auf die Stadien I und II und ‚bulky disease‘ auf das Stadium II und verzichtet bei Non-Hodgkin-Lymphomen auf die Angabe von B-Symptomen [60].

Tabelle 8: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation

Stadium	Nodaler Befall	Extranodaler (E) Befall
Limitiert		
I	Ein einzelner Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Eine einzelne extranodale Läsion ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Zwei oder mehr befallene Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II bezüglich nodalem Befall mit unmittelbar angrenzender extranodaler Beteiligung
II ‚bulky disease‘	Längster Durchmesser >6–10 cm*	Nicht anwendbar
Fortgeschritten		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells mit Beteiligung der Milz	Nicht anwendbar
IV	Zusätzliche, nicht unmittelbar an einen nodalen Befall angrenzende extralymphatische Beteiligung	Nicht anwendbar

* In Deutschland übliche Definition von ‚bulky disease‘: $\geq 7,5$ cm Längsdurchmesser [60]

Extranodale Manifestationen werden durch Hinzufügen des Buchstabens ‚E‘ zu den Ann Arbor-Stadien I und II kenntlich gemacht (IE, IIE).

Nach PET-Kriterien gilt eine unphysiologisch erhöhte fokale FDG-Aufnahme als Lymphknoten- oder Organbefall, sofern sie prinzipiell mit einer Lymphommanifestation vereinbar ist [60]. Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Peyersche Plaques, Appendix und Milz gelten als lymphatisches Gewebe und werden entsprechend als Lymphknoten gewertet. Bei Milz, Leber und einigen anderen Organen gelten sowohl fokale als auch diffuse Mehranreicherungen als Lymphombefall [60][59]. Auch nicht messbare Läsionen (z.B. Haut- oder Darmbefall) werden bei der Stadieneinteilung berücksichtigt.

Nach CT-Kriterien wird als Lymphknotenbefall eine Lymphknotenvergrößerung $> 1,5$ cm definiert, als extranodaler Befall eine Läsion > 1 cm. Eine Milzbeteiligung wird ab einem Längsdurchmesser von 13 cm angenommen. Der Nachweis nodulärer oder miliärer Herde in Milz oder Leber gilt ebenfalls als Befall. Die Definition von ‚bulky disease‘ ist bei aggressiven Lymphomen nicht einheitlich und schwankt zwischen 6 cm und 10 cm [60]. In Deutschland wird ‚bulky disease‘ üblicherweise als Längsdurchmesser $\geq 7,5$ cm definiert [55][97].

5.2.3.2. B-Symptome

5.18	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Vorliegen oder Fehlen von B-Symptomen sollte durch den Zusatz A (keine B-Symptome) oder B (B-Symptome) kenntlich gemacht werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

In ihrer ursprünglichen Form beinhaltete die Ann Arbor-Klassifikation die Unterscheidung von A- und B-Stadien [29]. Entgegen den Empfehlungen der Lugano-Modifikation [60] erscheint die Angabe von B-Symptomen nicht nur beim Hodgkin-Lymphom, sondern auch beim DLBCL weiterhin sinnvoll. Bei nicht kurativem Therapiekonzept kann das Vorliegen von B-Symptomen eine Behandlungsindikation darstellen. Bei kurativer Behandlung kann das Wiederauftreten von B-Symptomen das erste Anzeichen eines Krankheitsrückfalls sein. Da das Vorliegen von B-Symptomen therapeutische und diagnostische Konsequenzen haben kann, wird es dokumentiert.

5.3. Prognostische und prädiktive Faktoren

Ulrich Dührsen, Dirk Hellwig, Thorsten Persigehl, Lale Umutlu

5.3.1. Klinische Prognose-Scores

5.3.1.1. Internationaler Prognostischer Index

5.19	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs soll bei Erstdiagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms der ‚Internationale Prognostische Index‘ herangezogen werden.
	Starker Konsens

5.20	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zusammen mit dem Prognosefaktor ‚bulky disease‘ ($\geq 7,5$ cm Längsdurchmesser; s. Kapitel 5.3.2.1) soll der altersadjustierte ‚Internationale Prognostische Index‘ (s. Kapitel 5.3.1.2) zur Therapiesteuerung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms verwendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Das DLBCL ist eine biologisch heterogene Krankheit. Der Krankheitsverlauf wird in entscheidendem Maße durch die Therapie bestimmt. Zur Abschätzung der Prognose

unter einer Anthrazyklin-haltigen Therapie wurde im Jahre 1993 anhand der damals verfügbaren Daten der IPI entwickelt, der das am häufigsten verwendete Prognoseinstrument darstellt [98]. Die im Folgenden genannten Überlebensdaten beziehen sich auf die heute übliche Behandlung mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) oder R-CHOP-ähnlichen Therapievarianten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden im IPI fünf voneinander unabhängige dichotome Faktoren unterschieden, die bei ungünstiger Ausprägung den Verlauf negativ beeinflussen:

- Alter ≥ 60 Jahre
- Aktivitätsindex nach WHO (Performance Status) ≥ 2
- Ann Arbor-Stadium III oder IV
- Extranodal-Befall ≥ 2 Manifestationen
- Laktatdehydrogenase-Aktivität (LDH) $>$ oberer Normwert

In Abhängigkeit von der Anzahl ungünstiger Faktoren werden vier Risikogruppen unterschieden:

- 0–1 Faktor: niedriges Risiko
- 2 Faktoren: niedrig-intermediäres Risiko
- 3 Faktoren: hoch-intermediäres Risiko
- 4–5 Faktoren: hohes Risiko

Der IPI behält auch unter einer Rituximab-haltigen Therapie seine Gültigkeit und sagt nicht nur das OS, sondern auch das PFS und EFS voraus [99]. Zusätzlich zu Progression, Rückfall und Tod jeglicher Ursache wurden beim EFS jegliche über die Primärtherapie hinausgehenden Therapiemaßnahmen als Ereignis gewertet. Hierbei ergaben sich in einer Gruppe von 1062 unter Studienbedingungen behandelten Patient*innen folgende 3-Jahres-Überlebensraten:

Tabelle 9: 3-Jahres-Überlebensraten (95%-Konfidenzintervall) von Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom unter einer Rituximab-haltigen Therapie in Abhängigkeit von der IPI-Risikogruppe

IPI-Risikogruppe	Anteil von Patient*innen	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Ereignisfreies Überleben
Niedrig	52 %	91,4 % (88,9–93,9)	87,0 % (83,9–90,1)	81,3 % (77,8–84,8)
Niedrig-Intermediär	21 %	80,9 % (75,4–86,4)	74,7 % (68,6–80,8)	68,5 % (62,0–75,0)
Hoch-intermediär	17 %	65,1 % (57,7–72,6)	58,6 % (50,8–66,4)	53,2 % (45,4–61,0)
Hoch	10 %	59,0 % (49,2–68,8)	55,8 % (45,8–65,8)	49,5 % (39,5–59,5)
Alle Gruppen	100 %	81,5 % (79,0–84,0)	76,4 % (73,7–79,1)	70,5 % (67,6–73,4)

[99]

Vier der fünf IPI-Faktoren spiegeln zumindest partiell die Gesamttumormasse wider [100], zu der einzelne, besonders große Lymphommanifestationen insbesondere in limitierten Stadien in entscheidendem Maße beitragen können. Diese Erkenntnis war Grundlage der zusätzlichen Berücksichtigung der ‚bulky disease‘ in der Ann Arbor-Klassifikation [101]. Zwischen 5 cm und 10 cm Längsausdehnung steigt der negative Einfluss der ‚bulky disease‘ auf das Behandlungsergebnis kontinuierlich an [102]. In Deutschland wurde zur Definition von ‚bulky disease‘ beim DLBCL eine Längsausdehnung $\geq 7,5$ cm gewählt [55][97]. Patient*innen ohne Risikofaktoren des altersadjustierten IPI (s. Kapitel 5.3.1.2) und ohne ‚bulky disease‘ stellen eine besonders günstige Subgruppe dar [103], bei der die Therapie ohne Wirkungseinbuße reduziert werden kann [55]. Zur Therapiesteuerung sind daher sowohl der IPI als auch ‚bulky disease‘ erforderlich. Patient*innen im Alter von über 80 Jahren waren in diesen Studien ausgeschlossen, so dass ein Alter von über 80 Jahren nicht als eigenständiger Prognosefaktor untersucht werden konnte.

5.3.1.2. Varianten des Internationalen Prognostischen Index

5.21	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Über den ursprünglichen ‚Internationalen Prognostischen Index‘ hinaus können zur Krankheitsvorhersage IPI-Varianten verwendet werden (z.B. ‚age-adjusted‘ IPI, E-IPI, EPI, ‚stage-adjusted‘ IPI, NCCN-IPI).
	Starker Konsens

Hintergrund:

Eine bereits in der Primärpublikation des IPI genannte Variante ist der altersadjustierte IPI (aalPI), der nur die Risikofaktoren Ann Arbor-Stadium III/IV, Aktivitätsindex ≥ 2 und LDH >oberer Normbereich enthält und ursprünglich nur für Patient*innen <60 Jahre entwickelt wurde [98]. Anhand dieser Faktoren lassen sich 4 Prognosegruppen (0–3 Risikofaktoren) mit unterschiedlicher Überlebenswahrscheinlichkeit definieren. Der aalPI kann auch auf Patient*innen ≥ 60 Jahre angewendet werden [104].

Speziell für Patient*innen ≥ 60 Jahre wurde der ‚Elderly IPI‘ (E-IPI) entwickelt, bei dem die Altersgrenze nicht bei 60, sondern bei 70 Jahren liegt [104]. Die im E-IPI vorgeschlagene Altersgrenze trägt dem Umstand Rechnung, dass sich die Therapietoleranz älterer Patienten in Abhängigkeit der vorliegenden Altersgruppe deutlich unterscheidet. Unter Beibehaltung der vier Risikogruppen des IPI führt der E-IPI zu einer Verschiebung der Patient*innen im Alter von 60–70 Jahren in günstigere Stadien, was zu einer besseren Aufspreizung der Überlebenskurven führt.

Der ‚Elderly Prognostic Index‘ (EPI) kombiniert den IPI mit der Hämoglobinkonzentration und der in Abschnitt 5.1.4. dargestellten Einteilung alter DLBCL-Patienten in ‚fit‘, ‚unfit‘ und ‚frail‘ [35]. Er wurde für geriatrische Patient*innen mit und ohne höhergradige Einschränkungen entwickelt. IPI 1, Hämoglobin ≥ 12 g/dl und ‚fit‘ werden mit jeweils 0 Punkten, IPI 2 und Hämoglobin <12 g/dl mit je 1 Punkt, IPI 3–5 und ‚unfit‘ mit je 3 Punkten und ‚frail‘ mit 4 Punkten gewichtet. Durch Addition der Punktzahlen ergeben sich die Risikogruppen niedrig (0–1 Punkte; 23% von 1065 untersuchten Patient*innen), intermediär (2–5 Punkte; 48%) und hoch (≥ 6 Punkte; 29%), die mit 3-Jahres-Überlebensraten von 87%, 69% und 42% korrelieren. Die Primärtherapie war bei 89%, 70% und 37% der Patient*innen der drei EPI-Risikogruppen voll dosiert

(≥70% der üblichen Dosis), bei 10%, 24% und 35% dosisreduziert und bei <1%, 7% und 28% auf nicht kurative Maßnahmen beschränkt.

Speziell für limitierte Stadien (I und II) wurde der ‚stage-adjusted‘ IPI entwickelt, in dem die Ann Arbor-Stadien I und II als günstig bzw. ungünstig klassifiziert werden. Die Berücksichtigung zweier unterschiedlicher limitierter Stadien führt bei Anwendung des IPI zu einer genaueren Vorhersage des Krankheitsverlaufs in limitierten Stadien [105]. Patient*innen im Stadium I oder IE ohne Risikofaktoren zeichnen sich durch eine ausgezeichnete Prognose aus.

Ein Nachteil des IPI ist die dichotome Einteilung der Variablen, die quantitative Unterschiede in der Ausprägung eines Risikofaktors unberücksichtigt lässt. Eine vom ‚National Comprehensive Cancer Network‘ (NCCN) an über 1500 Patient*innen entwickelte und an einer fast gleich großen Zahl anderer Patient*innen validierte IPI-Variante erlaubt eine feinere Unterscheidung [106]. Anstelle von zwei wurden das Alter in vier (≤40 Jahre: 0 Punkte, 41–60 Jahre: 1 Punkt; 61–75 Jahre: 2 Punkte; >75 Jahre: 3 Punkte) und die LDH-Aktivität in drei Risikogruppen eingeteilt (Quotient Messwert/obere Normgrenze ≤1: 0 Punkte; Quotient 1–3: 1 Punkt; Quotient >3: 2 Punkte). Außerdem wurden extranodale Manifestationen nur dann als Risikofaktor (mit 1 Punkt) berücksichtigt, wenn sie das Knochenmark, das zentrale Nervensystem, den Gastrointestinaltrakt, die Leber oder die Lunge betrafen. Das Ann Arbor-Stadium und der Performance Status entsprechen der dichotomen Einteilung im ursprünglichen IPI. Statt maximal fünf Punkte für ungünstige Ausprägungen ergeben sich im NCCN-IPI maximal acht Punkte. Der NCCN-IPI wurde für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben entwickelt, enthält wie der ursprüngliche IPI vier Risikogruppen und eignet sich insbesondere zur Erkennung von Gruppen mit besonders guter oder besonders schlechter Prognose.

Tabelle 10: 5-Jahres-Raten insgesamt überlebender (overall survival, OS) und progressionsfrei überlebender Patient*innen (PFS) in den vier Risikogruppen des ursprünglichen IPI und des NCCN-IPI

Risikogruppe	IPI				NCCN-IPI			
	Punkte	Patient*innen	OS	PFS	Punkte	Patient*innen	OS	PFS
Niedrig	0 – 1	38%	90 %	85 %	0 – 1	19%	96 %	91 %
Niedrig-intermediär	2	26%	77 %	66 %	2 – 3	42%	82 %	74 %
Hoch-intermediär	3	22%	62 %	52 %	4 – 5	31%	64 %	51 %
Hoch	4 – 5	14%	54 %	39 %	6 – 8	8%	33 %	30 %

[106]

IPI und NCCN-IPI behalten ihre prognostische Aussagekraft bei Einsatz der heute üblichen PET/CT anstelle der früher zur Stadieneinteilung verwendeten bildgebenden Verfahren [83].

5.3.1.3. Internationaler Prognostischer Index für zentralnervöse Rückfälle

5.22	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Abschätzung des Risikos eines Rückfalls des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms im zentralen Nervensystem (ZNS) sollte der ‚Internationale Prognostische Index für zentralnervöse Rückfälle‘ (ZNS-IPI) verwendet werden.
	Starker Konsens

5.23	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei hohem ZNS-IPI-Risiko sollten eine zerebrale Magnetresonanztomographie und eine Liquorpunktion erfolgen, um eine manifeste, das Therapiekonzept verändernde zentralnervöse Beteiligung nachzuweisen.
	Starker Konsens

5.24	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei intermediärem ZNS-IPI-Risiko können eine zerebrale Magnetresonanztomographie und eine Liquorpunktion erfolgen, um eine manifeste, das Therapiekonzept verändernde zentralnervöse Beteiligung nachzuweisen.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei Erstdiagnose nicht vorhandene zentralnervöse Krankheitserscheinungen manifestieren sich meist frühzeitig während oder kurz nach der Primärtherapie. Dies legt die Vermutung nahe, dass in manchen Fällen bereits bei Diagnosestellung ein subklinischer ZNS-Befall vorlag. Da die in der Standardtherapie verwendeten Medikamente die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße überwinden, könnte es wichtig sein, Patient*innen mit großem ZNS-Rückfallrisiko frühzeitig zu identifizieren, um zusätzlich zur Standardtherapie prophylaktisch liquorgängige Medikamente einzusetzen. Da eine Verbesserung der Behandlung durch diese Maßnahme nicht gesichert ist, sind die therapeutischen Konsequenzen aus einem hohen ZNS-Rezidiv-Risiko nicht klar definiert.

Ein an über 2000 Patient*innen entwickeltes und an einer fast genauso großen Zahl an Patient*innen validiertes Prognose-Instrument ist der ZNS-IPI, der außer den fünf im IPI enthaltenen Risikofaktoren das Vorliegen eines Nieren- oder Nebennierenbefalls

berücksichtigt, der besonders häufig mit einem ZNS-Rückfall vergesellschaftet ist [107].

Tabelle 11: 2-Jahres-ZNS-Rückfallrisiko (95%-Konfidenzintervall) von Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom in Abhängigkeit von der ZNS-IPI-Risikogruppe

ZNS-IPI-Risikogruppe	Risikofaktoren	Anteil von Patient*innen	ZNS-Rückfallrisiko
Niedrig	0 – 1	46 %	0,6 % (0-1,2)
Intermediär	2 – 3	42 %	3,4 % (2,2-4,4)
Hoch	4 – 6	12 %	10,2 % (6,3-14,1)

[107]

Die Häufigkeit eines klinisch noch inapparenten, zyto- und/oder bildmorphologisch aber bereits nachweisbaren ZNS-Befalls dürfte mit zunehmendem ZNS-Rückfall-Risiko steigen. Zur Behandlung bereits nachweisbarer zentralnervöser Lymphom-Manifestationen gilt die Standardtherapie als ungeeignet. Zur weiteren Abklärung werden daher bei hohem Risiko einer klinisch noch inapparenten, aber bereits eingetretenen ZNS-Beteiligung eine Magnetresonanztomographie und eine Liquorpunktion (Zellzahl, Zytomorphologie, ggf. Durchflusszytometrie) durchgeführt [108]. Bei intermediärem Risiko werden diese Maßnahmen ebenfalls erwogen. Der Nachweis zentralnervöser Lymphom-Manifestationen hat Auswirkungen auf die Therapie.

5.3.2. Radiologische und nuklearmedizinische Prognosefaktoren

5.3.2.1. ‚Bulky disease‘

5.25	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Abschätzung der Prognose und Therapiesteuerung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms soll mittels bildgebender Verfahren der Prognosefaktor ‚bulky disease‘ ermittelt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ komplette Remissionsrate	[109]; [110]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Unter ‚bulky disease‘ versteht man eine einzelne zusammenhängende Lymphommanifestation, die üblicherweise eindimensional in ihrer größten

Längsausdehnung gemessen wird. Bei Behandlung mit R-CHOP und Beschränkung auf die limitierten Stadien I und II ist ‚bulky disease‘ in der Regel ein vom IPI unabhängiger Prognosefaktor für PFS, EFS und insbesondere OS ([103][115][111]), während dies bei Berücksichtigung sämtlicher Ann Arbor-Stadien oft nicht der Fall ist [98][112][113][114]. Offensichtlich kommt der negative Einfluss einer einzelnen großen Lymphommanifestation insbesondere bei ansonsten geringer Tumormasse zum Tragen [102]. In einer 802 junge DLBCL-Patient*innen in limitierten Stadien umfassenden prospektiven Studie stieg der negative Einfluss der ‚bulky disease‘ ab 5 cm Längsausdehnung kontinuierlich an, mit statistisch signifikanten Unterschieden gegenüber Patient*innen ohne ‚bulky disease‘ ab einer Länge von 10 cm für das EFS und ab einer Länge von 6 cm für das OS [102]. In zwei Studien mit 96 bzw. 76 DLBCL-Patient*innen in limitierten extranodalen Stadien erwies sich ‚bulky disease‘ 7,5 cm als prognostisch ungünstig für PFS und OS [115][111]. In einer 82 Patient*innen mit aggressiven B-Zell-Lymphomen (77 DLBCL) umfassenden Studie war die komplette Remissionsrate bei Vorliegen von ‚bulky disease‘ (6 cm³) statistisch signifikant erniedrigt [109].

In den in Deutschland durchgeführten Studien wird ‚bulky disease‘ als Lymphommanifestation $\geq 7,5$ cm definiert. Der Nachweis einer entsprechend definierten ‚bulky disease‘ hat therapeutische Konsequenzen. Bei DLBCL-Patient*innen ohne IPI-Risikofaktoren und ohne ‚bulky disease‘ kann die Therapie verkürzt werden [55]. Alte Patient*innen mit ‚bulky disease‘ scheinen – zumindest bei CT-basierter Abschlussuntersuchung ohne PET – von einer Bulk-Bestrahlung zu profitieren [97].

5.3.2.2. Totales metabolisches Tumolvolumen

5.26	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Abschätzung der Prognose des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms kann das totale metabolische Tumolvolumen (TMTV) mit Hilfe der initialen PET/CT bestimmt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreiheit/PFS ⊕⊕⊕⊕ Ansprechrate	[100]; [109]; [116]; [117]; [118]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Mit Hilfe der PET/CT lässt sich die Gesamttumormasse mit geringerem Aufwand abschätzen als mit anderen bildgebenden Verfahren. Trotz großer prognostischer Bedeutung hat das TMTV bisher keinen Einfluss auf die Therapieplanung. Seine Eignung als Therapiesteuerungselement muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Die Unterscheidung von Lymphom und Normalgewebe erfolgt mit unterschiedlichen Methoden, die sich im Hinblick auf die ermittelten Tumorumfänge z.T. erheblich, im Hinblick auf ihre prognostische Aussage dagegen nur geringfügig unterscheiden [100][116][129]. Meist werden Verfahren angewendet, die das Gesamttumolvolumen als Lymphommanifestationen oberhalb einer festen (z.B. 2,5 oder 4,0) oder relativen SUV-Grenze definieren (z.B. 41% des SUV_{max} jeder Läsion).

In einer Metaanalyse von zwölf Studien zu 13 Patientenkollektiven mit 20–181 Patient*innen erwies sich eine dichotome Einteilung des TMTV (niedrig versus hoch) beim DLBCL als prädiktiv für PFS (HR 2,93; 95%-KI 2,29–3,73; $p < 0,001$) und OS (HR 3,52; 95%-KI 2,67–4,64; $p < 0,001$) [116]. Die Studienergebnisse zeichneten sich durch geringe Heterogenität aus, wurden in ähnlicher Form in prospektiven und retrospektiven Studien erhoben und galten für Messverfahren mit festen und relativen SUV-Grenzwerten. Die Multiplikation des TMTV mit dem mittleren SUV jeder Läsion, die die Gesamt-FDG-Aufnahme als ‚total lesion glycolysis‘ (TLG) abschätzt, ergab keinen Vorteil gegenüber dem TMTV allein als Prognoseinstrument. Die Ergebnisse der sieben TLG-Studien (mit acht Patientenkohorten) waren durch größere Heterogenität gekennzeichnet als die zwölf TMTV-Studien (mit 13 Patientenkohorten). Eine zuvor publizierte, 4 TMTV- und 3 TLG-Studien umfassende Metaanalyse zeigte eine deutliche Überlegenheit des TMTV gegenüber der TLG bei der Vorhersage von PFS und OS [117].

Die Ergebnisse der erstgenannten Metaanalyse (88) wurden in elf nachfolgend publizierten, 82–510 Patient*innen umfassenden Studien bestätigt [120][109][113][114][118][128][119][127][126][125][124]. Neben PFS und OS ließen sich auch die Endpunkte komplette Remissionsrate, EFS und Progressionsfreiheit (‚time-to-progression‘, TTP) durch das TMTV vorhersagen. In den beiden größten Studien war das TMTV bei multivariater Analyse dem IPI, NCCN-IPI und den IPI-Einzelfaktoren bei der Vorhersage von PFS, OS und TTP überlegen [120][124]. In einer Studie besaß das TMTV keine Vorhersagekraft [123].

Die prognosebestimmende Grenze zwischen niedrigem und hohem TMTV hängt u.a. von der untersuchten Population, dem gewählten Endpunkt, der TMTV-Messmethode und der gewählten Grenzwertberechnung ab. Eine Standardisierung der TMTV-Messmethode mit verbindlichen Grenzwerten zwischen prognostisch günstigen und prognostisch ungünstigen TMTV-Werten wurde bisher nicht vereinbart [122]. Anhaltspunkte für zwei häufig verwendete Messmethoden (relative Grenze bei 41% des SUV_{max} absolute Grenze bei SUV_4) ergeben sich aus der größten vorliegenden Studie, in die prospektiv 510 Patient*innen aller IPI-Risikogruppen im Alter von 18–80 Jahren eingeschlossen wurden [120]. Die mit dem besten Verhältnis von Sensitivität und Spezifität einhergehenden Grenzwerte zwischen niedrigem und hohem TMTV lagen mit der für solide Tumoren empfohlenen $SUV_{41\%max}$ -Methode [121] bei einem Volumen von 328 cm^3 und mit der SUV_4 -Methode bei einem Volumen von 345 cm^3 .

Tabelle 12: 2-Jahres-Raten (95%-Konfidenzintervall) progressionsfreier (time-to-progression, TTP), progressionsfrei überlebender (PFS) und insgesamt überlebender Patient*innen (overall survival, OS) mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in Abhängigkeit vom totalen metabolischen Tumolvolumen (TMTV) bei Erstdiagnose – Vergleich zweier TMTV-Messmethoden

Endpunkt	SUV _{41%max} (Grenze: 328 cm ³)		SUV ₄ (Grenze: 345 cm ³)	
	TMTV niedrig	TMTV hoch	TMTV niedrig	TMTV hoch
Anteil von Patient*innen	62%	38%	58%	42%
TTP	92,9% (89,3-95,3)	62,3% (54,9-68,9)	93,5% (89,8-95,8)	64,4% (57,3-70,5)
PFS	89,2% (85,2-92,2)	57,5% (50,4-64,4)	89,9% (85,7-92,8)	59,8% (52,8-66,0)
OS	94,1% (90,9-96,3)	72,2% (65,2-78,0)	93,7% (90,2-96,0)	74,8% (68,3-80,1)

[100]

Im Gegensatz zum TMTV wird die prognostische Bedeutung des Ausgangs-SUV_{max} kontrovers beurteilt. Während sich in einer Metaanalyse von vier 20-110 Patient*innen umfassenden Studien Hinweise auf einen ungünstigen Einfluss eines hohen SUV_{max} auf das PFS ergaben [117], konnte dieser Zusammenhang in nachfolgenden, 60-141 Patient*innen umfassenden Studien nicht bestätigt werden [109][113][127][126][130]. In einer 52 Patient*innen umfassenden Studie erwies sich ein hoher SUV_{max} sogar als prognostisch günstig [131]. Der Ausgangs-SUV_{max} ist kein zuverlässiger Prognosefaktor.

5.3.3. Prognostische und prädiktive genetische Faktoren

5.3.3.1. Patientenabhängige genetische Faktoren

Die Prognose des DLBCL ist bei Männern etwas schlechter als bei Frauen. Unter einer Rituximab-haltigen Standardtherapie ist dieser Unterschied für EFS, PFS und OS jenseits des 60. Lebensjahres statistisch signifikant [132]. Unter einer in Studien geprüften Rituximab-Erhaltungstherapie, die gegenüber der Standardbehandlung keine Vorteile erbrachte, zeigten Männer weniger Nebenwirkungen als Frauen [138]. Geschlecht und Alter sind damit prädiktive Faktoren für die Wirkungen und Nebenwirkungen von Rituximab. Dies korreliert mit Unterschieden in der Pharmakokinetik des Antikörpers [132][133].

Keimbahnpolymorphismen in Genen der DNA-Reparatur, der Glukoseaufnahme sowie des Komplement- und Immunsystems scheinen ebenfalls Einfluss auf den Verlauf des DLBCL zu nehmen [134][135][136][137]. Handlungsempfehlungen ergeben sich hieraus nicht.

5.3.3.2. Lymphomabhängige genetische Faktoren

Somatische Mutationen und Anomalien der Genexpression in Lymphomzellen und ihre Bedeutung für die Diagnostik werden in [Kapitel 4](#) beschrieben.

5.4. Therapieplanung

Ulrich Dührsen

5.4.1. Therapieziel

5.27	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Therapiekonzept soll von einem*einer in der Behandlung diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome erfahrenen*erfahrener Arzt*Ärztin geplant werden.
	Starker Konsens

5.28	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Aufklärung über die Erkrankung und die Möglichkeiten und Risiken der Behandlung (siehe Kapitel 5.7.) sollte das Therapieziel im Hinblick auf ein kuratives oder nicht kuratives Konzept gemeinsam von dem*der Patient*in und einem*einer in der Behandlung diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome erfahrenen*erfahrener Arzt*Ärztin festgelegt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Das DLBCL kann mit den zur Verfügung stehenden Chemoimmuntherapien bei vielen Patient*innen geheilt werden. Insbesondere bei Fehlen wesentlicher Komorbidität ist ein kuratives Behandlungskonzept die Regel [10]. Da die Erkrankung mit fortschreitendem Alter an Häufigkeit zunimmt [32] und altersbedingte Organfunktionseinschränkungen und Komorbiditäten oder der Wunsch der Patient*innen einen kurativen Behandlungsansatz unmöglich machen können, kann im Einzelfall ein nicht kuratives Therapiekonzept zur Anwendung kommen.

Bei der Festlegung des Therapieziels wird der*die Patient*in von seinem*ihren behandelnden*behandelnder Arzt*Ärztin unterstützt, der*die ihn*sie über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Vorgehensweisen in einem partizipativen Entscheidungsprozess unterrichtet. Ist der*die Patient*in aufgrund der Schwere der Erkrankung, der Komorbidität oder der Alters nicht in der Lage, selbst eine Entscheidung zu fällen, sind Bevollmächtigte und Vertrauenspersonen (z.B. Familie, Freunde) in die Entscheidungsfindung einzubeziehen. Einzelheiten zur Therapiezielfindung sind der S3-Leitlinie ‚[Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung](#)‘ zu entnehmen.

5.4.2. Behandlungsplan

5.4.2.1. Tumor-Board

5.29	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Behandlungsplan für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom sollte in einem interdisziplinär besetzten Tumor-Board diskutiert und verabschiedet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Vorstellung in einem Tumor-Board hat das Ziel, den letztendlich zur Anwendung kommenden Behandlungsplan vor Therapieeinleitung, sofern klinisch möglich, im interpersonellen und interdisziplinären Dialog zu entwickeln und zu verabschieden. Hierbei arbeiten Fachärzt*innen für Pathologie, Radiologie, Nuklearmedizin, Strahlentherapie, Hämatologie/internistische Onkologie, und anderer Disziplinen zusammen.

5.4.2.2. Behandlung in klinischen Studien

5.30	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Therapiebeginn sollte geprüft werden, ob die Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Klinische Studien sind eine unabdingbare Voraussetzung für medizinischen Fortschritt, insbesondere für die Evaluation neuer diagnostischer und therapeutischer Verfahren. Der Entschluss von Patient*innen zur Teilnahme an einer klinischen Studie wird in entscheidendem Maße von einer adäquaten Aufklärung über Ziele, Nutzen und Risiken bestimmt. Die Häufigkeit einer Studienteilnahme korreliert mit dem Kenntnisstand über das Wesen klinischer Studien [139].

Wesentliche Beweggründe für Patient*innen, an einer Studie teilzunehmen, sind die Hoffnung auf eine Verbesserung der eigenen Behandlung und der Wunsch, die medizinische Forschung zu unterstützen und damit die Behandlung nachfolgender Patient*innen zu verbessern [139][140]. Mangels fehlender oder unzureichender Aufklärung nehmen nur wenige erwachsene Patient*innen an klinischen Studien teil [139][140]. Die meisten Patient*innen sind mit der Behandlung unter Studienbedingungen zufrieden, aber etwa jeder fünfte ist enttäuscht [140].

In einer 57 Teilnehmer*innen umfassenden skandinavischen Studie waren die meisten Ärzt*innen und Pflegekräfte der Überzeugung, dass die Behandlung innerhalb einer klinischen Studie bessere Therapieergebnisse liefert als die Behandlung außerhalb einer Studie [141]. Die Verbesserung könne direkt durch die in der Studie geprüfte Intervention und/oder indirekt durch kompetentere und konstantere medizinische Betreuung, häufigere Kontrolluntersuchungen oder stärkere Zuwendung zustande

kommen. Im Gegensatz zu dieser Auffassung ergaben systematische Untersuchungen keine Hinweise auf die Existenz eines ‚positiven Studien-Effekts‘ [141][142][143]. In einer mehrere Tausend Patient*innen umfassenden Untersuchung beim Hodgkin-Lymphom beruhte die Beobachtung besserer Therapieergebnisse bei Studienpatient*innen nicht auf dem Inhalt oder den Rahmenbedingungen der Studien, sondern auf einer Selektion prognostisch besonders günstiger Patient*innen [144]. Auch bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen hatten in Studien eingeschlossene Patient*innen wesentlich günstigere Ausgangseigenschaften als Patient*innen, die außerhalb von Studien behandelt wurden [145].

Da überzeugende Hinweise auf eine Behandlungsverbesserung durch Studienteilnahme fehlen, ist diese in erster Linie als altruistischer Akt zu werten, mit dem die Patient*innen den medizinischen Fortschritt unterstützen, um die Behandlung nachfolgender Generationen zu verbessern [139][140][141].

5.4.3. Therapiebeginn und -durchführung

5.4.3.1. Therapiebeginn bei kurativem Konzept

5.31	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei kurativem Konzept soll die Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms nach Vorliegen der histologischen Diagnose und Durchführung ergänzender diagnostischer Maßnahmen unverzüglich begonnen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Das DLBCL ist eine rasch fortschreitende Erkrankung. Bei kurativem Behandlungskonzept ist es dennoch meist möglich, die Ergebnisse der Ausbreitungsdiagnostik, Risikobeurteilung und Organfunktionsdiagnostik und die Einleitung fertilitätserhaltender Maßnahmen abzuwarten, bevor die Therapie begonnen wird. Die molekulare Subtypisierung ist zeitaufwendig. Da sie keinen gesicherten Einfluss auf die Wahl der Primärtherapie hat, braucht sie bei Behandlungsbeginn nicht vorzuliegen.

In großen Studien lag das mediane Intervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn bei etwa 2-3 Wochen [146][147][148]. In Einzelfällen kann der Schweregrad der Erkrankung es erforderlich machen, die Behandlung vor Komplettierung der ergänzenden Diagnostik zu beginnen. Die Notwendigkeit eines umgehenden Therapiebeginns ist prognostisch ungünstig. Das Intervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn korreliert mit dem Langzeitergebnis der Behandlung. Je länger es sein kann, d.h. je weniger aggressiv die Erkrankung verläuft, desto größer ist der Anteil langfristig überlebender Patient*innen [146][147][148].

5.4.3.2. Therapiebeginn bei nicht kurativem Konzept

5.32	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei nicht kurativem Konzept sollte die Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms bei Beschwerden und/oder Auftreten von drohenden Komplikationen, die günstig beeinflusst werden können, begonnen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei nicht kurativem Therapiekonzept ist es wichtig, potentiellen Nutzen und Schaden einer Behandlung gegeneinander abzuwägen. Ziel der Behandlung ist die Linderung krankheitsbedingter Beschwerden. Erfolgreiche Palliation bedeutet, dass der Schaden durch die Behandlung geringer ist als der Schaden durch die Erkrankung.

5.4.3.3. Therapiedurchführung

5.33	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Behandlung und Nachsorge von Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom sollten multidisziplinär und multiprofessionell durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Für die adäquate Versorgung von DLBCL-Patient*innen ist eine multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit notwendig. So sind an der Diagnostik, Therapieplanung und Therapiedurchführung ärztliche und nicht-ärztliche Mitarbeiter*innen insbesondere aus den Bereichen Hämatologie, Onkologie, Pathologie, Psychoonkologie, Radiologie, Nuklearmedizin, Strahlentherapie, Physiotherapie und Sozialarbeit beteiligt. Bei der Nachsorge sind zusätzlich die Hausärzt*innen und – in Abhängigkeit therapiebedingter Spätfolgen, insbesondere Infertilität, Sekundärneoplasien und kardiovaskulären Störungen – weitere medizinische Disziplinen involviert. Bei der Versorgung in nicht kurativer Intention erfolgt in komplexen Situationen eine spezialisierte palliativmedizinische Mitbetreuung.

5.5. Planung therapiebegleitender Maßnahmen

Bettina Böttcher, Bettina Toth, Sabine Kliesch, Frank-Michael Köhn

5.5.1. Verhütung

Bettina Böttcher, Bettina Toth

5.34	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während der Therapie sollte eine sichere Verhütungsmethode gewählt werden, die zuverlässig angewendet wird.
	Starker Konsens

5.35	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten individuelle Risikofaktoren beachtet werden (insbesondere Thromboserisiko).
	Starker Konsens

Hintergrund:

Sowohl Chemo- als auch Strahlentherapien können eine schädliche Wirkung auf die Entwicklung eines ungeborenen Kindes haben (Teratogenität). Somit ist eine sichere Verhütung unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen, insbesondere Risikofaktoren für eine Thrombose/ Embolie, erforderlich und Teil der Beratung. Falls Erbrechen und Diarrhoe als Nebenwirkungen der zytotoxischen Therapie zu erwarten sind, wird von einer oralen hormonellen Kontrazeption Abstand genommen und z.B. eine transdermale oder vaginale Kontrazeption gestartet oder ein Kondom (zusätzlich) benutzt. Falls eine Blutungsfreiheit bei zu erwartender Thrombozytopenie angestrebt wird oder eine Hypermenorrhoe vermieden werden soll, kommt die Gabe von ‚Gonadotropin Releasing Hormone‘ (GnRH)-Analoga in Kombination mit der kombinierten Pille [149] oder die Anwendung der kombinierten Pille im Langzyklus in Betracht (off-label). Das Blutungsrisiko unter GnRH-Analoga ist geringer als unter der Gabe von reinen Gestagenpräparaten [150].

5.5.2. Fertilitätserhalt

Anmerkung der Redaktion: Zur Verwendung der Sprache in diesem Kapitel siehe "Besonderer Hinweis" zu Beginn dieser Leitlinie.

5.5.2.1. Weibliche Patienten

Bettina Böttcher, Bettina Toth

5.36	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patientinnen im reproduktiven Alter, die einer potentiell gonadotoxischen Chemo- oder Strahlentherapie ausgesetzt sind, sollen über alle derzeit verfügbaren fertilitätserhaltenden Maßnahmen aufgeklärt werden. <i>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</i>
	Starker Konsens

5.37	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patientinnen im reproduktiven Alter, die Immuntherapien oder zielgerichtete Therapien erhalten, sollten über das unklare Risiko einer Ovarialinsuffizienz und fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden. <i>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</i>
	Starker Konsens

5.38	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die jeweiligen fertilitätsprotektiven Maßnahmen sollen je nach individueller Situation (Stadium, Begleiterkrankungen, Operationsrisiko, zeitlicher Rahmen etc.) und im Rahmen einer interdisziplinären Entscheidungsfindung in Betracht gezogen werden. Es sollen folgende medikamentöse und reproduktionsmedizinische Verfahren angeboten werden: 1. Medikamentöse Maßnahmen „Gonadotropin Releasing Hormone“ (GnRH)-Analoge, ggf. kombiniert mit der ‚Pille‘ 2. Kryokonservierung von befruchteten und/oder unbefruchteten Eizellen 3. Kryokonservierung von Ovargewebe 4. Transposition der Ovarien
	Starker Konsens

Hintergrund:

Risiken für die Fertilität

Bei nicht abgeschlossener Familienplanung spielt das Risiko der Infertilität für Frauen im reproduktiven Alter eine wesentliche Rolle. Dieses Risiko ist von verschiedenen

Faktoren wie u.a. der Anzahl und Art der Chemotherapiezyklen, der Strahlendosis im Falle einer Radiatio im Beckenbereich oder Ganzkörperbestrahlung, dem Alter (insbesondere >35 Jahre), der individuellen ovariellen Reserve und dem Vorliegen von Grunderkrankungen abhängig. Die individuelle ovarielle Reserve kann z.B. durch Messung des Anti-Müller-Hormon (AMH)-Wertes gemeinsam mit der Bestimmung des antralen FollikelCount per vaginalem Ultraschall abgeschätzt werden.

Mögliche fertilitätsprotektive Maßnahmen sind vor Therapiebeginn Teil der Aufklärung. Patientinnen mit Non-Hodgkin-Lymphom haben ein geringes Risiko für Fertilitätseinschränkungen [165]. Wenn jedoch alkylierende Substanzen, eine vorbereitende Therapie zur Knochenmarktransplantation oder eine Ganzkörperbestrahlung Teil der Therapie sind, steigt dieses Risiko exponentiell an [177][176]. Aber auch in diesen Fällen sind einzelne Schwangerschaften im Anschluss an die onkologische Behandlung beschrieben [176][175][174]. Zur detaillierten Information über fertilitätsprotektive Maßnahmen sei auf die S2k-Leitlinie ‚Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen‘ [152] unter der Führung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Urologie verwiesen.

Risiken durch Chemotherapie

Das Risiko einer Ovarialinsuffizienz ist von der Art und Dosis der Zytostatika sowie von individuellen Faktoren wie dem Alter der Patientin abhängig. Bei Patientinnen, die mit CHOP behandelt wurden, ist ein vergleichsweise niedriges Risiko für eine Ovarialinsuffizienz beschrieben: 95% der Patientinnen mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom unter 40 Jahren berichteten beim Follow-up nach durchschnittlich 84 Monaten über regelmäßige Zyklen [173]. Im Gegensatz dazu hatten in einer anderen Studie 44% der Patientinnen mit Non-Hodgkin-Lymphom eine Ovarialinsuffizienz [172]. Insgesamt ist die Datenlage im Vergleich zu anderen Karzinomentitäten sehr limitiert.

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation sind Beeinträchtigungen der Fertilität in mehr als 83% der betroffenen Frauen im reproduktiven Alter beschrieben [171][170][169]. Wesentliche Risikofaktoren hierfür sind die Gabe von Busulfan oder Cyclophosphamid, die dosisabhängig eine hohe Gonadotoxizität aufweisen, sowie eine Ganzkörperbestrahlung [171][170][168]). Schwangerschaften in diesen Fällen gelten als Rarität [171][169].

Risiken durch Strahlentherapie

Das Risiko einer Ovarialinsuffizienz ist von Strahlendosis, Alter bei Exposition und bestrahltem Ovarialvolumen abhängig [172]. Die effektive sterilisierende Dosis (Strahlendosis, nach der die Follikelreserve unter 1000 fällt) ist altersabhängig. Sie liegt mit 10 Jahren bei 18,4 Gy, mit 30 Jahren bei 14,3 Gy und mit über 40 Jahren bei 6 Gy [167]. Die Eileiter können ebenso in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Zudem kommt ein Effekt auf den Uterus, insbesondere durch eine Ganzkörperbestrahlung, hinzu. Eine Dosis von 12 Gy ist mit einem erhöhten Risiko von Fehl- und Frühgeburten und geringem Geburtsgewicht assoziiert [166]

Risiken durch Immuntherapie

Die Datenlage für die Einschätzung der gonadotoxischen Effekte durch Immuntherapien oder zielgerichtete Therapien auf die Fertilität ist nicht ausreichend.

Empfohlene Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion

Grundsätzlich können Patientinnen mit DLBCL alle derzeitigen Methoden der Fertilitätsprotektion (GnRH-Agonisten, Kryokonservierung von Ovargewebe, Oozyten und/oder befruchtete Eizellen sowie die Transposition von Ovarien) sowie eine

Kombination der Methoden angeboten werden [152] [151][164][163]). Im Rahmen der Entscheidungsfindung werden verschiedene Faktoren in interdisziplinärer Zusammenarbeit diskutiert: Stadium, Begleiterkrankungen, Operationsrisiko, Zeit bis zum Beginn der onkologischen Therapie, Vorhandensein eines*einer Partners*Partnerin und, dass die Kostenübernahme für diese Therapien uneinheitlich geregelt ist und ein Teil der Gesamtkosten von der Patientin selbst getragen werden muss.

Medikamentöse Maßnahmen: GnRH-Analoga

Die Gabe von GnRH-Analoga während der Dauer der Chemotherapie wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Für eine ausführliche Betrachtung sei an dieser Stelle auf die Leitlinie ‚Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen‘ verwiesen [152] Auch im Hinblick auf verschiedene Tumorentitäten sind unterschiedliche protektive Effekte mit verschiedenen Endpunkten (Amenorrhoe, vorzeitige Menopause, Schwangerschaften) beschrieben. Für Non-Hodgkin-Lymphome und das DLBCL gibt es keine verlässlichen Daten. Zwei Studien analysierten die prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) nach autologer Stammzelltransplantation mit und ohne Gabe von GnRH-Analoga in unterschiedlichen Studiendesigns [162][161]. Unter der wiederholten Gabe von GnRH-Analoga zeigte sich bei 83 untersuchten Patientinnen eine Reduktion der Gonadotoxizität und POI von 82% auf 33% im Vergleich zu Frauen, die keine GnRH-Analoga erhalten hatten. Dies war bei Patientinnen mit Lymphom, jedoch nicht mit Leukämie der Fall [162]. In der zweiten Studie zeigte sich bei 44 untersuchten Frauen kein protektiver Effekt von GnRH-Analoga, nur 16% der Patientinnen litten nicht unter einer POI [161]. Allerdings war in dieser Studie keine wiederholte Gabe von GnRH-Analoga erfolgt und die Patientinnen hatten teilweise schon vorherige Chemotherapien und/oder Strahlentherapien erhalten. Entsprechend der Leitlinie ‚Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen‘ [152] ist der Nutzen von GnRH-Analoga widersprüchlich zu bewerten und als alleinige fertilitätsprotektive Maßnahme nicht zu empfehlen.

Kryokonservierung von befruchteten und/oder unbefruchteten Eizellen

Die Kryokonservierung von befruchteten und/oder unbefruchteten Eizellen stellt eine etablierte Methode im Rahmen der künstlichen Befruchtung dar. Üblicherweise erfolgt eine ovarielle Stimulation über 10-14 Tage, die zyklusunabhängig begonnen werden kann. Für die Kryokonservierung befruchteter Eizellen ist das Vorhandensein eines Partners erforderlich. Die Erfolgsrate bei der Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen ist im Vergleich hierzu geringer und von der Einfrieremethode abhängig. Falls ausreichend Eizellen gewonnen werden, kann auch ein Teil befruchtet und ein Teil unbefruchtet eingefroren werden (sog. splitting), um im weiteren Verlauf unabhängig von der weiteren Entwicklung der Partnerschaft einen Fertilitätserhalt zu ermöglichen. Die In-Vitro-Maturation (IVM) unbefruchteter Eizellen hat den Vorteil, weniger Zeit in Anspruch zu nehmen. Die Erfahrungen sind jedoch noch limitiert bzw. wird eine IVM nur an wenigen Zentren im deutschsprachigen Raum angeboten.

Kryokonservierung von Ovargewebe

Die Kryokonservierung von Ovargewebe hat den Vorteil, dass es zu einer sehr geringen zeitlichen Verzögerung der onkologischen Therapie kommt. Der laparoskopische Eingriff kann meist tagesklinisch durchgeführt werden. Ein Teil des Ovars wird kryokonserviert und kann, sofern nach einem rezidivfreien Intervall eine POI vorliegt, transplantiert werden. Mittlerweile sind nach Anwendung dieser Methode weltweit über 130 Lebendgeburten beschrieben [160]. Allerdings besteht das Risiko der Reimplantation maligner Zellen. Dieses Problem stellt sich insbesondere bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen [159]. Bei Non-Hodgkin-Lymphomen ist ein mittleres Risiko für die Transplantation maligner Zellen beschrieben, so z.B. bei 6% von insgesamt 32 Patientinnen, deren Ovargewebe immunhistochemisch auf ‚minimal

residual disease' (MRD) untersucht wurde [159]. Bei einem erhöhten Risiko für eine ovarielle Lymphommanifestation sind vor Transplantation daher MRD-Untersuchungen erforderlich (144-146). Nach einer Kombination verschiedener Methoden bis hin zur Xenotransplantation des Gewebes in immundefiziente Mäuse sind erfolgreiche Geburten ohne bisherige Tumorzellübertragung beschrieben [158][157]. Experimentelle Methoden wie die IVM oder ein artifizielles Ovar könnten hier langfristig Perspektiven darstellen, um das Risiko der Übertragung maligner Zellen zu verringern [156]. Momentan ist das erhöhte Risiko der Rückübertragung maligner Zellen unabdingbarer Bestandteil der Aufklärung. Eine vorherige Chemotherapie gilt nicht als Kontraindikation, da auch in diesen Fällen eine Schwangerschaft nach Ovarkryokonservierung und Transplantation beschrieben ist [155].

Transposition der Ovarien

Eine operative Transposition eines Ovars oder beider Ovarien mit Fixierung an der Beckenwand dient der Verlagerung des Ovargewebes aus dem Strahlenfeld heraus. Dieses Verfahren kommt beim DLBCL nur zum Einsatz, wenn die Erkrankung im Genitalbereich lokalisiert ist und eine Radiatio des kleinen Beckens geplant ist [154]. Die stark schwankenden Erfolgsraten dieser Maßnahme sind davon abhängig, wie gut die Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld herausmobilisiert werden können [153].

5.5.2.2. Männliche Patienten

Sabine Kliesch, Frank-Michael Köhn

5.39	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten, die bei einer Chemotherapie oder Strahlentherapie dem Risiko einer Gonadenschädigung ausgesetzt sind, sollen über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden. <i>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</i>
	Starker Konsens

5.40	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall einer prätherapeutischen Azoospermie soll über die Möglichkeit der testikulären Spermengewinnung und -kryokonservierung aufgeklärt werden. <i>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen</i>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Schädigung der Spermatogenese durch Lymphomerkkrankungen und ihre Therapie

Untersuchungen von Männern mit Non-Hodgkin-Lymphom zeigen, dass 60-80% vor Beginn der Therapie eine normale Spermienqualität haben [184][185][186]. Allerdings beeinflusst die Aggressivität des Tumortyps die Spermienzahl negativ. In Abhängigkeit von der Intensität der durchgeführten Therapie und der Verwendung alkylierender

Substanzen tritt in einem variablen Prozentsatz eine überwiegend irreversible Azoospermie (kein Nachweis von Spermien im Ejakulat) ein. Nach einer Standardtherapie erreichen die Spermienzahlen bei der Mehrzahl der behandelten Patienten innerhalb von 18 Monaten wieder nahezu die Ausgangswerte [185][186][187]. Bei Einsatz nicht-alkylierender Therapien ist die passagere Azoospermie, die ein Drittel der Patienten betrifft, in der überwiegenden Zahl innerhalb von 18 Monaten nach Therapieende reversibel. Bei bis zu 8% der 222 in eine Studie eingeschlossenen Patienten bestand nach Abschluss des Follow-up aber auch nach 2 Jahren noch eine Azoospermie [186].

Die Häufigkeit einer Azoospermie erhöht sich weiter, wenn eine Radiatio der Beckenregion erfolgt. Müssen intensivere Behandlungsregime als die Standardtherapie und zusätzlich eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden, entwickeln zwei Drittel der Männer eine (überwiegend irreversible) Azoospermie [186].

Nachuntersuchungen von Männern, die in der Kindheit eine Behandlung bei verschiedenen Lymphomen (davon 83 Männer mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen) erhielten, zeigten unter Berücksichtigung der Serum-FSH-Werte, dass die Beeinträchtigung testikulärer Funktionen von der Dosis alkylierender Substanzen, nicht aber von der Diagnose abhängig war [188].

Kryokonservierung von Spermien bei Männern mit DLBCL

Gezielte Untersuchungen zur Kryokonservierung von Spermien bei Männern mit DLBCL liegen nicht vor. Da eine bleibende Schädigung der Spermatogenese durch die Therapie nicht ausgeschlossen ist (siehe oben), beruhen die Empfehlungen zur Fertilitätsprotektion für Männer mit DLBCL überwiegend auf Studien, die Patienten mit anderen malignen Erkrankungen einschließen.

Die Kryokonservierung von Spermien in flüssigem Stickstoff ist ein Standardverfahren in der Behandlung von Tumorpatienten (sowohl Adoleszenten als auch Erwachsenen) [152]. In einer Vergleichsstudie bei Patienten mit Non-Hodgkin- oder Hodgkin-Lymphomen zeigte sich eine Verminderung der Samenqualität gegenüber gesunden Kontrollen vor der Kryokonservierung und nach dem Auftauen [189]. Solange vitale Spermien gewonnen werden können, wird die Kryokonservierung unabhängig von der Spermienqualität durchgeführt, da letztlich eine geringe Anzahl vitaler Spermien für eine Therapie mittels der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion ausreichend ist. Die Schwangerschaftsraten mit kryokonservierten Ejakulatspermien sind vergleichbar mit denen frisch aufbereiteter Spermien aus dem Ejakulat [190].

Fertilitätsprotektion bei Azoospermie

Bei prä-oder posttherapeutischer Azoospermie besteht die Möglichkeit einer testikulären Spermienextraktion (TESE), um auf diese Weise bei lokal erhaltener Restspermatogenese doch noch Spermien zu gewinnen, zu kryokonservieren und für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion einzusetzen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden von Spermien beträgt bei Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen einschließlich Non-Hodgkin-Lymphomen ca. 40-45% [178]. Die Zahl der erfassten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen ist aber gering; Angaben zu Männern mit DLBCL sind nicht verfügbar. Die Methode der Spermengewinnung (TESE oder mikrochirurgische TESE mit Kryokonservierung von Spermien) ist als Standardtherapie bei Männern mit testikulärem Schaden etabliert und wird in den Leitlinien sowohl der AWMF als auch der European Association of Urology (EAU) bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen empfohlen [152][179][180][191]. Aktuelle Studien bei Tumorpatienten sowohl vor als auch nach onkologischer Therapie sowie eine aktuelle Metaanalyse zur TESE und ihrem Outcome im Hinblick auf Schwangerschaften belegen

die Effizienz dieser Therapieform, so dass diese Daten auch für Empfehlungen in dieser Leitlinie verwendet werden können [181][182][183].

Kostenübernahme der Kryokonservierung von Spermien und Keimzellgewebe

Gesetzlich Versicherte können ab dem 1. Juli 2021 vor einer potentiell keimzellschädigenden Therapie eine Kryokonservierung und die dazugehörigen medizinischen Maßnahmen in Anspruch nehmen.

Basis für diese Leistung ist die Richtlinie zur Kryokonservierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), die die Details des Leistungsanspruchs regelt. Sie war am 22. Februar 2021 in Kraft getreten.

Das Beratungsverfahren ist mit der vorliegenden Erstfassung dieser Richtlinie zum Zeitpunkt der Formulierung der S3-Leitlinie DLBCL noch nicht abgeschlossen (<https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/kryokonservierung-von-ei-und-samenzellen/>).

5.5.3. Psychische, psychosomatische und psychosoziale Belastungen

Empfehlungen zu psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Belastungen finden sich in [Kapitel 10.1.5](#) und [Kapitel 10.2](#)

5.6. Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Projekte außerhalb klinischer Studien

Ulrich Dührsen

5.41	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Patient*innen sollten darüber informiert werden, dass sie ihre Untersuchungs- und Behandlungsdaten und/oder im Zuge der Behandlung gewonnene Materialien wissenschaftlichen Zwecken zur Verfügung stellen können.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Da prospektive klinische Studien Ein- und Ausschlusskriterien definieren und ausgewählte Interventionen prüfen, bilden sie die Behandlungsrealität unvollständig ab. Zur Prüfung der Allgemeingültigkeit von Studienergebnissen sind Beobachtungen von Krankheitsverläufen außerhalb klinischer Studien erforderlich. Umgekehrt können Beobachtungen aus der allgemeinen Krankenversorgung erste Hinweise auf bisher unbekannte epidemiologische, ätiologische, diagnostische, therapeutische oder andere Zusammenhänge liefern, die nachfolgend systematisch in Studien geprüft werden können. Dieser grundlegende Aspekt medizinischer Forschung ist Teil der Aufklärung von Patient*innen. Sofern die Bereitstellung von Daten und/oder Materialien nicht gesetzlich geregelt ist, ist das schriftliche Einverständnis der Patient*innen zu ihrer wissenschaftlichen Nutzung erforderlich.

5.7. Mitteilung der Diagnose und Aufklärung der Patient*innen

Pia Heußner, Ulrike Holtkamp

5.42	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die ärztliche Aufklärung soll Informationen über die Krankheit, erhobene Befunde, die Prognose, therapeutische Optionen, zu erwartende Nebenwirkungen und ihren möglichen Einfluss auf die Lebensplanung und -qualität umfassen.
	Starker Konsens

5.43	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patient*innen soll nach den Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen • Strategien zur Verbesserung des Verständnisses: Wiederholung, Zusammenfassung, Nutzung von Graphiken u. ä. • Ermutigung, Fragen zu stellen • Ermutigung zum Ausdruck von Befürchtungen und Ängsten • Anbieten weiterführender Hilfen
	Starker Konsens

5.44	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patient*innen eruiert und berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

5.45	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Möglichkeit zu weiteren Gesprächen zur Vertiefung der Inhalte soll aktiv angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Nach klinischer und histologischer Sicherung der Diagnose eines DLBCL werden Patient*innen von dem*der vom behandelnden Arzt*Ärztin umfassend,

verständlich und vollständig aufgeklärt. Notwendige Inhalte der Aufklärung sind Informationen über Dignität, Therapieziele, therapeutische Optionen und Prognose der Erkrankung.

Die individuelle körperliche, psychische und soziale Situation der Patient*innen wird berücksichtigt. Die Patient*innen werden auf die Möglichkeit hingewiesen, Vertrauenspersonen zu diesem Gespräch hinzuziehen zu können. Der vollständige Umfang der Aufklärung und die verständliche Informationsvermittlung haben eine wichtige Bedeutung für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung möglicher Therapieziele. Eine ergebnisoffene Aufklärung der Patient*innen in Kombination mit einer gemeinsamen, partizipativen Entscheidungsfindung ermöglicht eine möglichst optimale Betreuung der Patient*innen.

Die Aufklärung wird durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Betreuung von Patient*innen mit malignen Lymphomen durchgeführt. Das gilt für alle Phasen im Verlauf der Erkrankung und wird an die jeweilige Krankheitssituation angepasst. Dazu gehört auch die Erklärung über die Notwendigkeit von Verlaufskontrollen und Therapieadhärenz. So ist eine optimale Informationsvermittlung über Dignität, Verlauf, therapeutische Optionen und Prognose gewährleistet. Die Aufklärung durch den spezialisierten Arzt erfolgt umfassend, wahrheitsgemäß und vollständig hinsichtlich Art der Maßnahmen, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich. Ein besonderer Aspekt in der Betreuung von Patient*innen mit DLBCL ist die Vermittlung der Information, dass es sich um eine prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankung handelt. Patient*innen bekommen die Möglichkeit haben, Fragen zu stellen und die erhaltenen Informationen in weiteren Gesprächen zu vertiefen. Außerdem wird die Option einer Zweitmeinung angesprochen.

Zur Unterstützung des Aufklärungsprozesses und der Entscheidungsfindung stehen auch andere geeignete Medien zur Verfügung.

Fragen zu Themen wie ‚Was kann ich selbst tun?‘ sowie Inhalte der komplementären und integrativen Medizin werden in weiteren Gesprächen aktiv angesprochen (siehe auch [Kapitel 10](#)). Den Rahmen eines ersten, gut zu verarbeitenden Aufklärungsgesprächs würden diese Themen in aller Regel überschreiten.

Bei Wunsch nach weiteren Informationen und Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen werden Patient*innen Adressen von Selbsthilfeorganisationen wie z.B. der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe (<https://www.leukaemie-hilfe.de>) angeboten.

Empfehlungen zur Therapie finden in einem vertrauensvollen und respektvollen Umfeld statt, um eine gemeinsame und partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) ist es dazu nötig, die Gründe für die Therapieempfehlung, insbesondere im progredienten Erkrankungsverlauf bei einem Wechsel der Therapiestrategie (kurativ/nicht kurativ) verständlich aufzuzeigen. Dazu gehört auch die Option des Therapieverzichts, vor allem im Verlauf der Erkrankung.

6. Erstlinientherapie

Arbeitsgruppenleitung: Georg Lenz, Lorenz Trümper, Hans-Theodor Eich

Weitere Autor*innen: Fabian Frontzek, Rebecca Wurm-Kuczera, Birte Friedrichs, Viola Pöschel, Gerhard Held, Bertram Glass, Hannes Treiber, Andreas Hüttmann, Michael Oertel, Christian Berdel, Ulrich Wedding

Für alle Patient*innen mit Erstdiagnose eines DLBCL und ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit wird eine R-CHOP basierte Immunchemotherapie in kurativer Intention eingeleitet. Hierbei richten sich die genauen Behandlungsstrategien wie im folgenden Kapitel ausgeführt insbesondere nach Alter und jeweiliger Risikokonstellation der Patient*innen. Zur besseren Übersicht sind die Empfehlungen in der Abbildung 1 graphisch dargestellt.

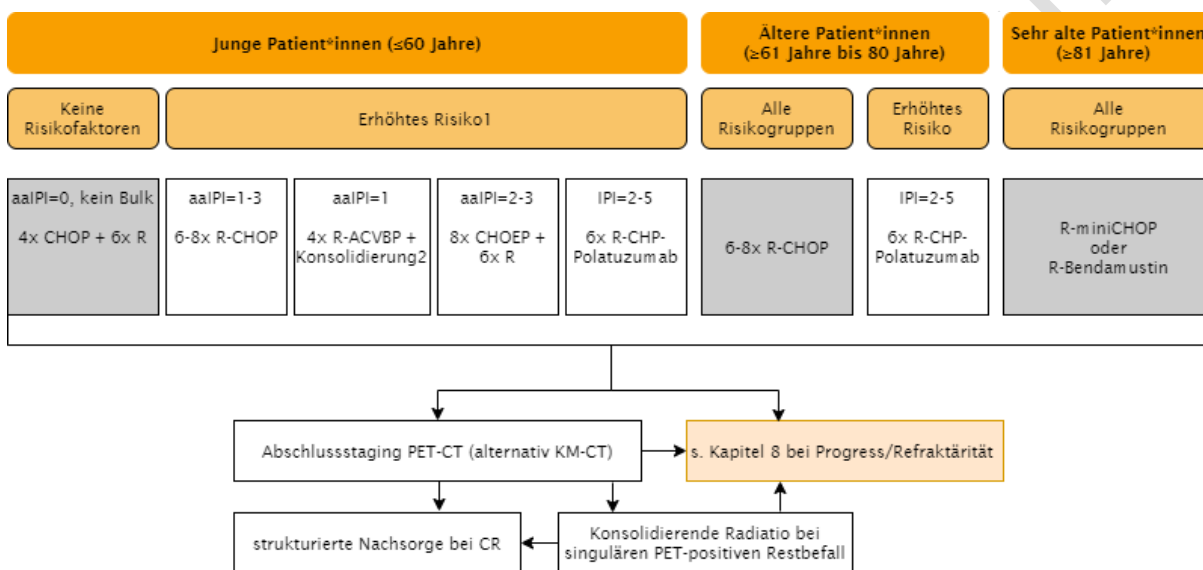


Abbildung 2: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie

¹ Die unterschiedlichen Regime für junge Patient*innen mit erhöhtem Risiko wurden bisher nicht untereinander verglichen.

² Die Konsolidierung in der LNH03-2B Studie bestand aus 2 Gaben Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/ Ifosfamid/ Etoposid und abschließend 2 Zyklen Cytarabin (Récher et al., The Lancet 2011).

6.1. Erstlinientherapie junger Patient*innen (≤ 60 Jahre)

Fabian Frontzek, Rebecca Wurm-Kuczera, Birte Friedrichs, Georg Lenz

6.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen der Erstlinientherapie geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.
	Konsens

6.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit hoher Tumorlast kann eine Vorphasetherapie mit Prednison durchgeführt werden.
	Starker Konsens

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei allen jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit soll außerhalb von klinischen Studien in kurativer Intention eine Immunchemotherapie mit R-CHOP oder R-CHOP ähnlichem Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) angeboten werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ OS ⊕⊕⊕⊕ PFS ⊕⊕⊕⊕ EFS/FFS/DFS ⊕⊕⊕⊕ safety	[103]; [192]; [193]
	Konsens

Hintergrund:

Eine Chemotherapie gemäß dem CHOP-Schema ist bei gleicher Effektivität anderen Regimen hinsichtlich der Toxizität überlegen [194]. In verschiedenen prospektiven Studien konnte in allen Subgruppen eine entscheidende Therapieverbesserung durch Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab erzielt werden [103][192][193], sodass der aktuelle Therapiestandard eine R-CHOP basierte Chemotherapie darstellt. Hiermit können Heilungsraten von 60-70% erzielt werden [195]. Durch die Applikation anderer CD20-Antikörper wie Obinutuzumab konnten keine Verbesserung des Überlebens erzielt werden [196]. Sowohl die Applikation einer R-CHOP Chemotherapie in 14-tägigen wie auch in 21-tägigen Abständen sind hinsichtlich der Lymphomkontrolle gleichwertig. In einer randomisierten Phase 3 Studie zeigte sich kein Unterschied des Gesamt- oder Progression-freien Überlebens nach 6 Zyklen R-CHOP-14 mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab oder 8 Gaben R-CHOP-21 [195]. In verschiedenen

retrospektiven und explorativen Analysen führten auch 6 Zyklen R-CHOP-21 zu gleichwertigen Ergebnissen [197][198] und stellen international den aktuellen Therapiestandard dar.

6.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit hohem CNS-IPI und ohne Kontraindikationen kann eine ZNS-Prophylaxe mit systemischen, hochdosierten Methotrexat erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Patient*innen mit einem ZNS-Rezidiv weisen eine sehr schlechte Prognose auf [107]. Wenn auch nicht in prospektiven Studien getestet, erlaubt der sogenannte ZNS-IPI die Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen mit einer Wahrscheinlichkeit von über 10%, ein ZNS-Rezidiv zu erleiden [107]. Dabei kann der prädiktive Wert des ZNS-IPI Scores möglicherweise noch unter Berücksichtigung von Genexpressionsprofilen leicht verbessert werden [200][206]. Insbesondere der ABC DLBCL Subtyp wurde mit dem Auftreten von ZNS-Rezidiven assoziiert [206][200]. Patienten mit primär testikulären Befall weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für ein ZNS-Rezidiv auf (s. Kapitel 7.4.1).

Uneinigkeit besteht bei der Auswahl der bestmöglichen ZNS-Prophylaxe. Im Rahmen von retrospektiven Analysen zeigten intrathekale Methotrexat-Gaben keinen Benefit zur ZNS Prophylaxe [199]. Gründe hierfür mögen die meist parenchymatöse Lokalisation des ZNS-Rezidivs [200] sowie die unzureichende Penetration der Chemotherapie ins Hirngewebe bei intrathekaler Applikation darstellen [201]. Mehrere retrospektive Daten beschreiben einen positiven prophylaktischen Effekt von hochdosierten systemischen Methotrexat [202][204], wobei Daten aus prospektiven randomisierten Studien fehlen. Allerdings stellen jüngst präsentierte Daten den prophylaktischen Effekt von systemischen, hochdosierten Methotrexat in Frage [203][205]. Puckrin et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von ZNS IPI Hochrisikopatient*innen kein reduziertes Risiko für das Auftreten von ZNS-Rezidiven nach systemischer Methotrexat Prophylaxe nachweisen [203]. Weiterhin zeigte sich in einer großen retrospektiven Analyse mit 1162 DLBCL Patient*innen aus 21 US-Zentren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von ZNS-Rezidiven nach intrathekaler und systemischer Methotrexat-Prophylaxe [205][207] Bisher nur als Abstract publiziert präsentierte Lewis et al. die bisher größte retrospektive Analyse von 2300 Hochrisikopatient*innen (ZNS IPI 4-6) [208]. Auch in dieser Analyse zeigte sich keine Reduktion der Inzidenz von ZNS-Rezidiven nach systemisch applizierten hochdosierten Methotrexat, sodass der prophylaktische Nutzen insgesamt fraglich ist.

Jüngst präsentierte, ebenfalls retrospektive Daten stellen auch den prophylaktischen Effekt von systemischen, hochdosierten Methotrexat in Frage [203][205].

6.1.1. Therapie junger Patient*innen mit sehr günstiger Prognose

Viola Pöschel, Gerhard Held

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit sehr günstiger Prognose (aalPI=0 ohne Bulk) sollen mit 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab behandelt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Sicherheit	[55]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit einem age adjusted IPI=0 (Stadium I/II, normwertige LDH, ECOG 0,1) ohne große Tumormassen (< 7,5 cm) haben unter Therapie mit 6 Zyklen R-CHOP ähnlicher Regime eine sehr günstige Prognose [103]. Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse prüfte die internationale randomisierte Phase 3 Studie FLYER bei jungen Niedrigrisikopatient*innen die Gabe von 6 Zyklen R-CHOP-21 im Vergleich zu 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab. Sie zeigte, dass die Reduktion um 2 Zyklen Chemotherapie zu gleichwertigen Therapieergebnissen bei gleichzeitiger Reduktion der akuten Nebenwirkungen führt [55]. Die statistischen Kriterien der Nichtunterlegenheit von 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab gegenüber 6 Zyklen R-CHOP waren erfüllt. Daher stellt die Gabe von 4 Zyklen CHOP-21 in Kombination mit 6 Gaben Rituximab den aktuellen Therapiestandard der jungen Niedrigrisikopatient*innen dar.

6.1.2. Therapie junger Patient*innen mit erhöhtem Risiko

Fabian Frontzek

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko sollte eine der folgenden Behandlungsalternativen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bei aaIPI 1: R-ACVBP • Bei aaIPI 2-3: R-CHOEP • Bei IPI 2-5: R-CHP Polatuzumab <i>CAVE: Polatuzumab nicht zugelassen</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben [R-CHOEP] ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben [R- CHOEP] ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben [R- CHOEP] ⊕⊕⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse [R- CHOEP] ⊕⊕⊕⊕ Ansprechrate [R- CHOEP] ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben [R-CHP- Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben [R-CHP- Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕ EFS [R-CHP- Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse	[120]; [209]; [210]; [211]; [212]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei Patient*innen mit erhöhtem Risikoprofil haben verschiedene intensive Regime vielversprechende Ergebnisse in klinischen Studien gezeigt.

Junge Patient*innen mit Niedrig-Intermediärrisiko (aaIPI 1) wurden in einer großen Phase 3 Studie randomisiert zwischen einer Standardtherapie aus 8 Zyklen R-CHOP und 4 Zyklen R-ACVBP (Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison) plus Konsolidierung [213]. Dabei bestand die Konsolidierung aus 2 Gaben Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/Ifosfamid/Etoposid und abschließend 2 Zyklen Cytarabin. Die Patient*innen, die mit R-ACVBP und Konsolidierung behandelt wurden, zeigten ein signifikant verbessertes progressions-freies Überleben sowie einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben (3-Jahres Gesamtüberleben 92% vs. 84%) im Vergleich zu R-CHOP behandelten Patient*innen. Dabei war das R-ACVBP Regime allerdings mit einer deutlich gesteigerten hämatologischen Toxizität sowie gehäufte

febriler Neutropenie gekennzeichnet. Aufgrund dieser positiven Phase 3 Studie stellt R-ACVBP für das beschriebene Patientenkollektiv eine Therapieoption dar.

In der randomisierten Phase 3 Studie R-MegaCHOEP wurden junge Hochrisikopatient*innen (aaIPI 2-3) mit 8 Gaben CHOEP-14 oder 4 Gaben des dosisesskalierten MegaCHOEP Regimes, beides in Kombination mit Rituximab, behandelt. R-MegaCHOEP führte zu signifikant mehr Toxizität, aber keinem verbesserten Überleben [120]. Bemerkenswert waren die insgesamt sehr guten Überlebensraten der jungen Hochrisikopatient*innen mit einem Gesamtüberleben von 72% nach 10 Jahren, die mit R-CHOEP-14 behandelt wurden [209]. Aufgrund dieser sehr guten Langzeitergebnisse mit insgesamt sowohl vertretbarer Toxizität als auch nicht signifikant erhöhter Rate von Sekundärneoplasien stellt für junge Hochrisikopatient*innen eine Behandlung mit 8 Zyklen R-CHOEP-14 eine Therapieoption dar. Es gibt allerdings keinen prospektiven randomisierten Vergleich, der einen Vorteil von R-CHOEP gegenüber dem R-CHOP-Regime belegen würde. In einer dänischen Registerstudie bestätigte sich ein signifikanter Vorteil des progressionsfreien und auch des Gesamtüberlebens für junge Hochrisikopatient*innen (18-60 Jahre, aaIPI 2-3), die mit R-CHOEP-14 im Vergleich zu R-CHOP-14 behandelt wurden [210]. Auch in einer schwedischen Registerstudie zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben von Patient*innen im Alter bis zu 65 Jahren, die mit R-CHOEP im Vergleich zu R-CHOP behandelt wurden [212].

Der retrospektive Vergleich von 6 vs. 12 Gaben Rituximab in Kombination mit insgesamt 8 Gaben CHOEP-14 erbrachte keinen signifikanten Vorteil für die weitere Steigerung von Rituximab [214].

In der 2021 veröffentlichten Phase 3 POLARIX Studie wurden Patient*innen im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem Drug-Antibody Conjugate (ADC) Polatuzumab-vedotin randomisiert [211]. Polatuzumab-vedotin bindet an das in der Regel von B-Zellen exprimierte Oberflächenantigen CD79B [215]. Nach Bindung wird Polatuzumab-vedotin von der Zielzelle internalisiert und das Spindelgift MMAE (monomethyl auristatin E) proteolytisch freigesetzt. Patient*innen, die im experimentellen Arm mit R-CHP-Polatuzumab behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes des progressionsfreien Überlebens nach 2 Jahren (76.7% vs. 70.2%). Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 28 Monaten zeigte sich bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben. Weiterhin zeigte sich keine gesteigerte Toxizität im experimentellen Arm. In einer primär nicht-geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich weiterhin, dass insbesondere ältere Patient*innen, Hochrisikopatient*innen mit einem hohen IPI und Patient*innen mit ABC DLBCL von R-CHP-Polatuzumab profitieren könnten. Diese Beobachtungen müssen in weiteren klinischen Studien bestätigt werden.

6.2. Rolle der konsolidierenden Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Fabian Frontzek, Bertram Glass, Hannes Treiber

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine konsolidierende Hochdosistherapie soll nach Erreichen einer kompletten Remission nach Erstlinientherapie nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ansprechrate ⊕⊕⊕⊕ Unerwünschte Ereignisse/Toxizität	[120]; [216]; [217]; [218]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Insgesamt fünf randomisierte Phase 3 Studien haben den Stellenwert einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie des DLBCL untersucht. Die SWOG-9704 Studie [216] sowie die Studie von Chiappella et al. [217] konnten zwar einen Vorteil einer Hochdosistherapie für das Progressions-freie Überleben, aber keinen Benefit für das Gesamtüberleben zeigen. Die restlichen Studien inklusive der R-MegaCHOEP Studie der DSHNL zeigten einheitlich mehr Toxizität ohne einen signifikanten Überlebensvorteil für den Hochdosisansatz [100][219][218]) sodass insgesamt eine Hochdosistherapie in der Erstlinie nicht empfohlen werden kann. Hierbei wurden die Daten der multizentrischen GOELAMS Studie von Le Gouill et al. nur als Abstract publiziert.

6.3. Interim-Staging zur weiteren Therapieentscheidung

Andreas Hüttmann

6.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patient*innen mit DLBCL soll nach der Hälfte der geplanten Immunchemotherapiezyklen eine Remissionskontrolle mittels bildgebender Verfahren angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Während der Therapiephase sind sonographische oder kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen zur Erfassung und Dokumentation des Ansprechens etablierte klinische Praxis. Die Bewertung erfolgt gemäß Lugano Klassifikation [60]. Eine stabile Erkrankung (stable disease, SD), partielle (PR) oder komplette Remission (complete remission, CR) vorbeschriebener Lymphome hat in der Regel eine unveränderte Behandlungsfortsetzung zur Folge. Hingegen erfordert eine progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) eine Behandlungsumstellung.

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patient*innen mit DLBCL kann nach zwei Zyklen R-CHOP eine Interim-PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Die Interim-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[220]; [43]
	Starker Konsens

6.10	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patient*innen mit positivem PET-Befund in der Interim-PET/CT nach zwei Zyklen R-CHOP soll weder ein Therapieabbruch noch eine Therapieumstellung erfolgen. <i>CAVE: Die Interim-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[220]; [43]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Interim-PET/CT liefert über die reine CT-Morphologie hinaus prognostisch bedeutsame Informationen über die metabolische Aktivität residueller nodaler und extranodaler Lymphomherde. Zahlreiche retrospektive Untersuchungen deuteten an,

dass ein Interim-PET/CT progressionsfreies und Gesamtüberleben vorhersagen kann. Allerdings war die Aussagekraft durch heterogene Patientkollektive und Therapieprotokolle sowie unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte nach einem, zwei, drei oder vier Therapiezyklen begrenzt [229][238][237][236]. Potentielle Störfaktoren wie der Einsatz von G-CSF und Rituximab sowie die zeitliche Positionierung der Interim-PET/CT in Bezug zur direkt vorausgehenden Chemotherapie fanden keine Berücksichtigung [235][234][233]. Ein weiteres Problem betraf die nicht standardisierte Auswertung der Interim-PET/CT, das erst mit Einführung reproduzierbarer semiquantitativer ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$) und visueller (Deauville-Skala) Methoden gelöst werden konnte [232][231]. Dabei hat sich $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ Methode insbesondere hinsichtlich falsch positiver Befunde als robuster erwiesen [230]. Ein positives Interim-PET/CT liegt bei einem $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ Wert $\leq 66\%$ vor. Werte $>66\%$ werden als negativ gewertet. Prospektive Untersuchungen erlaubten dann die Festlegung des prädiktiven Wertes der Interim-PET/CT unter einer laufenden R-CHOP Behandlung [220][228]. Eine Metaanalyse mit 1692 uniform behandelten Patient*innen konnte herausarbeiten, dass unabhängig von der Auswertungsmethode ein negatives Interim-PET nach zwei Zyklen R-CHOP ein 2-Jahres progressionsfreien Überleben von 80% erwarten ließ (negative predictive value, NPV). Ein prognostisch günstiges, negatives Interim-PET zu diesem frühen Zeitpunkt erreichten 87% der R-CHOP behandelten Patient*innen. Hingegen fiel unter Anwendung der $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ Methode bei 13 % der Patient*innen das Interim-PET/CT positiv aus. Allerdings lag mit einer Ereignishäufigkeit von 46 % der positiv prädiktive Wert (positive predictive value, PPV) hinsichtlich des progressionsfreien Überleben nach zwei Jahren deutlich unter dem des NPV. Die Vorhersagekraft konnte durch Anwendung der Deauville-Skala mit einem sehr strikten cut-off oder Wiederholung des Interim-PET nach 4 Zyklen R-CHOP auf eine Ereignishäufigkeit von ca. 60-70 % angehoben werden, allerdings fielen dann weniger als 6% der Patient*innen in diese Kategorie. Zusammenfassend haben die genannten Untersuchungen zeigen können, dass die Interim-PET/CT nach zwei Zyklen R-CHOP einen hohen NPV und einen moderaten PPV hat.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde in klinischen Prüfungen untersucht, ob sich die Interim-PET/CT als Therapiesteuerungsinstrument eignet. In der Mehrzahl dieser Studien wurde eine Therapieeskalation bei ungünstigem Ausfall des Interim-PET durchgeführt [227][226][225][224][223][222][221]. Da die Bedingungen und Interpretationskriterien der Interim-PET/CT nicht streng vorgegeben waren und keine Randomisierung gegen einen Kontrollarm erfolgte, war die Ergebnisinterpretation schwierig und die Aussagekraft blieb begrenzt. In der randomisierten PETAL-Studie erfolgte die Durchführung und Bewertung der Interim-PET/CT nach exakt vorgegeben Bedingungen und unter Anwendung der $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ Methode [232][220]. Patient*innen mit positiver Interim-PET/CT wurden im Kontrollarm mit dem R-CHOP-Protokoll weiterbehandelt und im experimentellen Arm auf ein Burkitt-Protokoll umgestellt. Die intensivere Burkitt-Therapie war der R-CHOP-Therapie nicht überlegen und konnte an der ungünstigen Prognose nichts ändern. Bei Patient*innen mit negativer Interim-PET/CT wurden vier weitere Zyklen R-CHOP mit oder ohne zwei zusätzliche Gaben Rituximab gegeneinander verglichen. Ein Unterschied im Therapieergebnis konnte weder für das untersuchte Kollektiv noch für krankheits-, alters-, geschlechts- oder IPI-risikoabhängige Subgruppen herausgearbeitet werden [43].

6.4. Abschluss-Staging zur weiteren Therapieentscheidung

6.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patient*innen mit DLBCL soll nach Abschluss der geplanten Immunchemotherapiezyklen eine Remissionskontrolle mittels PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Eine Abschluss-PET/CT ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Sensitivität	[38]
	Starker Konsens

6.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn bei Patient*innen mit DLBCL nach Abschluss der geplanten Immunchemotherapiezyklen eine Remissionskontrolle mit PET/CT nicht möglich ist, sollte ein Kontrastmittel CT durchgeführt werden.
	Starker Konsens

6.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Beurteilung des Therapieansprechens sollte in Anlehnung an die Lugano Klassifikation erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die zuverlässige Bewertung des Behandlungsergebnisses ist nicht nur für die Entscheidung über den Einsatz weiterer diagnostischer und therapeutischer Verfahren wichtig, sondern auch von großer Bedeutung für die Lebensplanung der betroffenen Patient*innen. In einer prospektiven randomisierten Untersuchung wurden neben Hodgkin-Lymphomen und follikulären Lymphomen 40 DLBCL-Patient*innen in den Arm mit kontrastmittelverstärkter CT-Abschlussuntersuchung (CeCT) und 32 Patient*innen in den Arm mit kontrastmittelverstärkter CT-Abschlussuntersuchung und zusätzlicher Positronen-Emissionstomographie (PET/CeCT) randomisiert [242]. Die PET-Untersuchung wurde nach visuellen Kriterien, die CT-Komponenten nach RECIST-Kriterien ausgewertet. Es zeigte sich, dass die Abschluss-CT in 78% der Fälle das Behandlungsergebnis korrekt vorhersagte, hingegen gelang dies in 98% der Fälle im Arm mit Abschluss-PET/CT. Üblicherweise erfolgt die Auswertung nach der Deauville 5-Punkte Skala (5-PS) und in Anlehnung an die Lugano/IWG

Empfehlungen [60][231][243] Als komplettes metabolisches Ansprechen (complete metabolic response, CMR) im Sinne eines negativen Abschluss-PET/CT werden die Kategorien 1-3 auf der 5-PS gewertet. Die Untersuchung sollte frühestens 3 Wochen, vorzugsweise aber 6-8 Wochen nach Verabreichung des letzte Therapiezyklus Immunchemotherapie und frühestens 8-12 Wochen nach Abschluss einer Strahlenbehandlung durchgeführt werden [244] Die prospektive Auswertung der Abschluss-PET/CT der GOYA-Studie an 1346 Patient*innen konnte für Patient*innen in CMR ein 3-Jahres progressionsfreies Überleben von 82 % zeigen (3-Jahres Gesamtüberleben 92,5%)[245] Patient*innen, die keine CMR erreichten, wiesen ein 3-Jahres progressionsfreies Überleben von 49,2 % auf (3-Jahres Gesamtüberleben 53,2 %). Ein Zusammenhang mit den prätherapeutisch festgelegten Risikogruppen wurde nicht beobachtet. Diese Untersuchung steht im Wesentlichen im Einklang mit den Resultaten mehrerer post-hoc und Populations-basierter Analysen[239][240][246][247].

Während Patient*innen mit einem negativen Abschluss-PET/CT, in die Nachsorge übergeleitet werden können, sollen PET-positive Restbefunde bereits initial bestehender Lymphome konsolidierend bestrahlt werden (s. Empfehlung 6.14). Dies wird in einer kanadischen Registerstudie aufgezeigt, in der eine Nachbestrahlung bei Abschluss-PET/CT positiven Restlymphomen nahezu gleich gute Ergebnisse wie bei Abschluss-PET/CT negativen Patient*innen hinsichtlich der Endpunkte Zeit bis zur Progression und Gesamtüberleben ergab [241] Die bislang nicht vollständig publizierte DSHNHL OPTIMAL>60 Studie zeigt ähnliche Ergebnisse [248] In Anbetracht dieser Daten ist eine prospektive, randomisierte Prüfung zur Frage der Bestrahlung Abschluss-PET/CT positiver Restlymphome nicht zu erwarten.

6.5. Strahlentherapie des DLBCL

Michael Oertel, Christian Berdel, Gerhard Held, Hans-Theodor Eich

6.5.1. Indikationen der konsolidierenden Radiatio

6.14	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall sollen eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Zeit zur Progression	[241]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Eine Zwischenauswertung der OPTIMAL>60 Studie demonstrierte, dass durch die Radiatio von PET-positiven Restbefunden nach Immunchemotherapie das Outcome auf das gleiche Niveau wie für PET-negative Patienten gehoben werden konnte. In dieser Studie wurden ältere Patient*innen (61-80 Jahre) mit günstigem Risikoprofil (IPI=1 und ohne Bulkbefall ≥7,5 cm) randomisiert zwischen 4 Zyklen R-CHOP oder R-CHLIP (liposomales anstatt konventionelles Vincristin). Anschließend wurde ein PET-Staging

durchgeführt. Bei negativem PET wurde die Therapie um 4 Gaben Rituximab ergänzt; bei positivem PET-Befund (Deauville-Score 3-5) wurden 2 weitere Gaben R-CHOP/R-CHLIP appliziert und es erfolgte eine lokale Radiatio aller Ausgangsbefälle mit einer involved site Radiotherapie mit 39,6 Gy. Diese PET-gesteuerte Behandlungsstrategie führte bei 82% der Patient*innen zu einer Einsparung von 2 Zyklen Chemotherapie und dem Verzicht auf eine Radiatio. Die frühzeitige Bestrahlung im Falle von PET-positiven Restbefunden konnte die erwartete schlechtere Prognose kompensieren. Das 2-Jahres Gesamtüberleben betrug für dieses ältere Kollektiv 98% [248][249].

Hierzu korrespondieren die Ergebnisse einer großen retrospektiven kanadischen Auswertung, die 723 DLBCL Patient*innen umfasste und in der die Bestrahlung auf Patient*innen mit PET-positivem Befund (Deauville-Score 4-5) nach Abschluss der Systemtherapie limitiert wurde [241]. Hierdurch konnte die Prognose der nach Chemotherapie PET-positiven und nachbestrahlten Patient*innen nahezu auf die der PET-negativen Patient*innen angehoben werden (Zeit bis zur Progression: 76 % vs. 83 %; p=0,3; OS: 80 % vs. 87 % jeweils für 3 Jahre für die bestrahlte bzw. bereits initial PET-negative Subgruppe). Das initiale Vorhandensein eines Bulkbefalls war hierbei kein zusätzlicher Risikofaktor.

Von der hier beschriebenen Indikation sind PET-positive Residuen mit multilokulärem Progress abzugrenzen, die systemtherapeutisch adressiert werden (s. [Kapitel 8](#)).

Die Indikationsstellung zur konsolidierenden Bestrahlung erfolgte historisch (vor Etablierung der PET/CT) aufgrund initialer morphologischer Risikofaktoren. Entsprechend besteht auch weiterhin die Möglichkeit bei Fehlen einer PET/CT nach Abschluss der Chemotherapie die Indikation zur konsolidierenden Radiotherapie orientierend an prä-chemotherapeutischen Risikofaktoren (Bulkbefall, extranodaler Befall) zu stellen. Hierbei ist die Definition des Bulkbefalls inhomogen und differiert zwischen 6 und 10 cm Durchmesser.

In der MinT-Studie zeigte sich ein linear prognostischer Effekt des maximalen Tumordurchmessers auf das Überleben in einem Bereich von 5,0 bis 10 cm [102]. Song et al. untersuchten den Einfluss eines Bulkbefalls bei 96 Patient*innen mit primärem extranodalem DLBCL, die mit R-CHOP behandelt wurden. Sie legten den Schwellenwert für einen Bulkbefall auf 5, 7,5 bzw. 10 cm maximalem Tumordurchmesser. Es ergab sich, dass 7,5 cm der optimale Schwellenwert als prognostischer Indikator für das PFS und das OS war [115].

Bereits in Arbeiten der prä-Rituximab Ära zeigte sich heterogene Ergebnisse bezüglich einer konsolidierenden Bestrahlung in frühen Stadien ohne weitere Risikostratifizierung der Patient*innen. Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Studie 1484 verglich für Patient*innen im Ann-Arbor Stadium I (mit Risikofaktoren) bzw. Stadium II beim Vorliegen einer kompletten Remission nach 8 Zyklen CHOP eine strahlentherapeutische Behandlung als 30 Gy involved-field Bestrahlung mit einer Nachbeobachtung und fand einen Vorteil für die Bestrahlung bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (73 % Radiotherapie vs. 56 % Observation; p=0,05) ohne Einfluss auf das OS [254]. Eine ähnliche Studie der französischen GELA konnte für Patient*innen > 60 Jahre mit Ann-Arbor Stadium I und II im Vergleich zwischen 4 Zyklen CHOP mit bzw. ohne konsolidierende involved-field Radiotherapie (39,6 Gy) keine Unterschiede im ereignisfreien (EFS) Überleben und OS feststellen [253]. Durch die South Western Oncology Group wurde in der SWOG 8736 Studie bereits Ende der 1980er Jahre für Patient*innen im Stadium I/II ein randomisierter Vergleich zwischen einer alleinigen (intensiven) Chemotherapiebehandlung aus 8 Zyklen CHOP und einer multimodalen Behandlung aus 3 Zyklen CHOP und mind. 40 Gy (meist 45-50 Gy) untersucht; es ergab sich ein signifikanter Vorteil im PFS (64 % vs. 77 %; p=0,03) und

OS (72 % vs. 82 %; $p=0,02$) nach 5 Jahren zugunsten der kombinierten Radiochemotherapie [263]. Allerdings nivellierte sich der Unterschied in der Langzeitanalyse mit einer medianen Nachbeobachtung von 17,7 Jahren ohne statistisch signifikante Unterschiede im PFS und OS [252]. Weiterhin wurde durch die GELA für Patient*innen bis 60 Jahre im Vergleich zwischen CHOP sowie nachfolgender involved-field Radiotherapie und einer intensivierten ACVBP-Chemotherapie ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf EFS (74 % vs. 82 %; $p<0,001$) und OS (81 % vs. 90 % nach 5 Jahren; $p=0,01$) zugunsten des monomodalen Chemotherapiearms festgestellt [251].

In neueren Studien mit Verwendung Rituximab-haltiger Systemtherapien konnte bei risikoadaptiertem Vorgehen (Bulk-, extranodaler Befall) auch ohne PET-Information ein prognostischer Vorteil der Strahlentherapie für jüngere und ältere Patient*Innen herausgearbeitet werden.

Die UNFOLDER-Studie randomisierte erstmals junge Patient*innen mit aalPI = 1 und aalPI = 0 mit Bulk in die Standardbehandlung mit 6 x R-CHOP-21 oder ein zeitliches verkürztes Schema mit 6 x R-CHOP-14. Patient*innen mit Bulk- ($\geq 7,5\text{cm}$) oder Extranodal-Befall wurden erneut randomisiert zwischen einer konsolidierenden Strahlentherapie (39,6 Gy) der entsprechenden Manifestationen oder Beobachtung. Das EFS war im Bestrahlungsarm signifikant besser (84% vs. 68%; $p = 0.001$). Im PFS und OS zeigte sich kein statistischer Unterschied (PFS: 89% vs. 81%; $p = 0.221$; OS: 93% vs. 93%, $p = 0.506$) [258].

Vergleicht man für dieses Kollektiv die der Ergebnisse der MinT-Studie der DSHNHL, die eine konsolidierende Bestrahlung mit 36 Gy nach 6 Zyklen R-CHOP-21 vorsah [266], mit denen der LNH03-2B Studie der französischen Arbeitsgruppe GELA (4x R-ACVBP vs. 8x R-CHOP-21, jeweils ohne Bestrahlung) [213], so erzielt 8x-R-CHOP 21 (GELA) sowohl im 3-Jahres-PFS (67% vs. 86%) als auch im OS (84% vs. 92%) ein schlechteres Outcome als 6x-R-CHOP 21 mit konsolidierender Bestrahlung (DSHNHL).

Eine Auswertung von 841 Patient*innen, die an Institutionen des National Comprehensive Cancer Network behandelt wurden, wies ein verbessertes Failure free survival (FFS) (83% vs. 76% [$p = 0,05$]) und OS (91% vs. 83% [$p = 0,01$]) nach, wenn nach der Immunchemotherapie (bei 84% 6-8x R-CHOP) eine ergänzende Bestrahlung erfolgte. Eine Matched-pair Analyse (u.a. für das Kriterium Bulk-Befall) demonstrierte einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten der Bestrahlung für das Gesamtüberleben (HR 0,53 [$p = 0,07$]) und FFS (HR 0,77 [$p = 0,34$]) bei Patient*innen im Stadium III/IV [259].

Eine weitere retrospektive Analyse von 198 Patient*innen konnte für Patient*innen mit einem Bulkbefall ($> 7\text{cm}$) ebenfalls ein signifikant verbessertes Outcome im Hinblick auf PFS (94% vs. 64% [$p = 0,01$]) und OS (94% vs. 69% [$p = 0,03$]) durch eine additive Radiatio herausarbeiten. Das Bestrahlungsfeld wurde als involved-lesion RT (ILRT) definiert. Dies entsprach dem Ausgangsbefund mit einem Sicherheitssaum von 2cm. Die Dosis betrug 36 Gy [265].

Bei einem Vergleich zwischen alleiniger Systemtherapie und einer Kombination mit konsolidierender Bestrahlung von Bulkbefällen (historisches Kollektiv der RICOVER-Studie mit dem besten Outcome) gab es in einer multivariaten Analyse ein signifikant schlechteres EFS für ältere (>70 Jahre) Patient*innen mit einem Bulkbefall ohne die additive Radiotherapie (HR 2,1; 95% Konfidenzintervall, 1,3 bis 3,5; $p = 0,005$). Ebenso wurde ein Trend hinsichtlich eines inferioreren PFS (HR, 1,8; 95%-KI, 1,0 bis 3,3; $p = 0,058$) und OS (HR, 1,6; 95%-KI, 0,9 bis 3,1; $p = 0,127$) von den Autor*innen dargestellt. Ein PET zum Abschluss der Systemtherapie und zur Beurteilung des Remissionsstatus wurde nicht durchgeführt [97].

Eine Analyse von 2207 Patient*innen der amerikanischen National Hospital-based Oncology Database über den Zeitraum 1998-2012 konnte ebenfalls ein verbessertes 5-Jahres OS (80,1% vs. 69,8%) für ältere (>60 Jahre) Patient*innen mit einem frühen Stadium (I/II nach Ann-Arbor) nachweisen, wenn sie eine konsolidierende Bestrahlung erhielten [262].

Cassidy et al. wertete ein Kollektiv von 83 Patient*innen (>60 Jahre) über alle Stadien hinweg verteilt aus. Die Mehrzahl (n=68) waren nach primärer Systemtherapie, welche immer Rituximab enthielt, in einer kompletten Remission. Durch die lokale Radiatio konnte eine 5-Jahres lokale Kontrolle von 100% erreicht werden und es zeigte sich ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben. Ein Bulkbefall (>5cm) war ein unabhängiger Risikofaktor in der multivariaten Analyse [260].

Im Hinblick auf eine extranodale Ausbreitung des DLBCL liegen insbesondere für ossäre Befälle Daten vor: eine gepoolte Analyse aus 9 Studien der DSHNHL in der prä-PET Ära demonstrierte für Patient*Innen mit einem Knochenbefall eine signifikante Verbesserung des 3-Jahres EFS durch eine additive Strahlenbehandlung (75% vs. 36% p=0,001). Für das OS war ein Trend nachweisbar (86% vs. 71%, p=0,064) [257].

Von sekundären Knochenbefällen des DLBCL sind primär ossäre Lymphome abzugrenzen, die sich ausschließlich auf den Knochen beschränken und eine günstigere Prognose aufweisen [255][264]. Der prognostische Vorteil einer zusätzlichen Radiotherapie für diese Entität wird kontrovers diskutiert [255][256][264][261][250]. In einer SEER-Datenbankanalyse mit >1300 ausgewerteten Patient*innen zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben nach 5 Jahren durch den Einsatz einer Strahlentherapie (79,2 vs. 69,4%, p<0,001) [256]. Es profitierten vor allem Patient*innen in einem frühen Ann-Arbor Stadium (5-Jahres OS: 84,2% vs. 72,7 % p<0,001).

Neuere Daten weisen auf die Möglichkeit eines PET-stratifizierten Vorgehens hin, sodass ossäre Befälle analog zur Empfehlung 6.14 zu behandeln sind [241]. In der bereits unter Empfehlung 6.14 berichteten retrospektiven Auswertung war ein initialer skelettaler Befall nicht mit einer Verkürzung der Zeit bis zur Progression assoziiert (p=0,67).

6.5.2. Bestrahlungsplanung

6.5.2.1. PET/CT zur Bestrahlungsplanung

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die vorhandenen initialen und abschließenden PET/CT Untersuchungen sollen für die Bestrahlungsplanung verwendet werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Tumorerkennung	[267]
	Starker Konsens

6.16	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zusätzlich sollte für die Bestrahlungsplanung eine CT in Bestrahlungsposition mit maximal 5 mm Schichtdicke angefertigt werden.
	Starker Konsens

6.17	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Diese kann zur besseren Gefäßdarstellung mit intravenösem Kontrastmittel erfolgen.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Sensitivität	[267]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die aktuellen Therapiestudien zum DLBCL verwenden die PET/CT als Prädiktor für das Therapieansprechen und limitieren die konsolidierende Radiotherapie auf Fälle mit PET-aiden Krankheitsresiduen [54][248]. Die Implementierung der Planungs-PET/CT führte bei verschiedenen hämatologischen Neoplasien in der überwiegenden Anzahl der Patient*innen (66,5 % - 80 %) zu einer Änderung des Zielvolumens gegenüber einer alleinigen CT-basierten Planung [268] [270][271]. Je nach Patient*in ist hierbei eine Erweiterung (durch Detektion neuer Befallsregionen) oder Verkleinerung des Zielgebietes (durch bessere Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Lymphomgewebe) festzustellen, mit konsekutiven Auswirkungen auf die Dosisabdeckung des Zielvolumens und Belastung der Risikoorgane.

In einer Konturierungsstudie zu supradiaphragmalen Befällen des Hodgkin Lymphoms in der H10 Studie der EORTC/LYSA/FIL erwies sich die PET- und Kontrastmittelgestützte Planung als überlegen: die Verwendung der PET-CT führte bei 70,4 % der Patient*innen zur Detektion mindestens eines zusätzlichen FDG-aiden (aber CT-

morphologisch unauffälligen) Lymphknoten und in 40,7 % zur Identifikation eines neuen Befallsareals. Der Einsatz von i.v. Kontrastmittel konnte die Sensivität der alleinigen CT steigern, sodass weniger zusätzliche Areale durch die PET detektiert wurden (21,8 % mit Kontrastmittel vs. 48,9 % ohne Kontrastmittel; $p=0,009$) [267].

Für DLBCL-Patient*innen zeigte sich bei einem ähnlichen Vergleich zwischen CT- und PET-CT gestützter Bestrahlungsplanung eine Erweiterung der Tumorregion um > 5 % in 33 % der Patient*innen und eine Reduktion um > 5 % in 28 % der Patient*innen [271].

Entsprechend rät die International Lymphoma Radiation Group (ILROG) in ihren aktuellen Empfehlungen den Einsatz der PET/CT zur Bestrahlungsplanung an [269][272]. Diese wird idealerweise in Bestrahlungsposition prä-radio- bzw. chemotherapeutisch durchgeführt. Falls dies nicht möglich ist, wird eine Bildfusion mit dem Planungs-CT durchgeführt [269][272]. Zur Evaluation des PET wird die von der Lugano-Konferenz erarbeitete 5-stufige Skala verwendet, die die Krankheitsaktivität im Vergleich zum Mediastinum und der Leber evaluiert [60][243]. Potentielle Schwierigkeiten bei der Zielvolumendelineation mittels PET ergeben sich durch heterogene Aviditäten, physiologische bzw. non-maligne Aktivität, angrenzende nicht-vergrößerte PET-positive Lymphknoten, perikardiale bzw. pleurale Infiltration sowie der notwendigen Unterscheidung zwischen Verlagerung der Organe und einer Lymphominfiltration [269][272].

Die Planungs-CT wird kontrastmittelgestützt mit 120-140 keV und einer Schichtdicke von 3 mm in Bestrahlungsposition durchgeführt [269][272]. Thorakale oder abdominelle Zielvolumen erfordern eventuell zusätzlich den Einsatz oralen Kontrastmittels. Passende Hilfsmittel (z.B. thermoplastische Masken) werden je nach anatomischer Region verwendet.

6.5.2.2. Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei der Bestrahlung mediastinaler Tumoren sollte eine Bestrahlungsplanung in tiefer Inspiration geprüft werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕ Dosisverteilung	[273]; [274]; [275]; [276]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die meisten Planvergleichsstudien zu diesem Thema wurden an Patient*innen mit Hodgkin Lymphom durchgeführt, sodass die Empfehlung entsprechend der S3-Leitlinie „Hodgkin Lymphom“ formuliert wurde.

Die Bestrahlung in tiefer Inspiration (deep inspiration breath hold, DIBH) vergrößert das Lungenvolumen und distanziert das Herz von der Thoraxwand. Untersuchungen zur Bestrahlung mediastinaler Lymphome zeigten eine Reduktion der mittleren Strahlendosis von 1,1-3,45 Gy am Herzen und von 1,5-3 Gy an der Lunge [274][278][282] [277] [273] [280]. Andere Analysen wiesen bei interindividuell unterschiedlichen Ergebnissen für den*die einzelne*n Patient*in keinen generellen Vorteil der DIBH nach [279]. Gleichzeitig arbeiteten einige Auswertungen eine Erhöhung der Dosisexposition der weiblichen Brust von 0,6-0,7 Gy heraus [278][277],

während dies in anderen Analysen nicht der Fall war [273] [280][275]. Der zusätzliche Nutzen einer intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) bei Einsatz der DIBH ist unklar. Voong et. al evaluierten eine sog. „Butterfly-IMRT“ aus mehreren Rotationsbögen gegenüber einer APPA-Bestrahlungsanordnung und zeigten eine Verbesserung der kardialen und pulmonalen Belastung mit inkonsistenten Ergebnissen bezüglich der Dosisexposition der Mammæ [281]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich beim Vergleich einer IMRT mit 3D-konformaler Bestrahlung [275]. Im Unterschied hierzu konnten Aznar et al. beim Vergleich einer 3D-konformalen Radiotherapie und IMRT (jeweils in DIBH) keine signifikante Verbesserung der kardiopulmonalen Dosiswerte feststellen, bei jedoch erhöhter Brustbelastung durch die IMRT [277]. Insofern wird für den Einsatz der DIBH eine individuelle Vergleichsplanung und Risikoabschätzung durchgeführt.

6.5.3. Bestrahlungstechnik

6.5.3.1. Wahl der Bestrahlungstechnik

6.19	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Radiotherapie des DLBCL soll als konformale Therapie ausgeführt werden. Hierbei können unterschiedliche Techniken (3D-CRT, IMRT, VMAT) angewendet werden. Eine individuelle Risiko-Nutzenevaluation der verschiedenen Techniken sollte durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Wahl der passenden Bestrahlungstechnik erfolgt als individuelle Abwägung zwischen notwendiger Dosisabdeckung im Zielgebiet und optimaler Schonung des umgebenden Normalgewebes. Entsprechend entstehen in der Regel mehrere pareto-optimale Pläne, die unterschiedliche Zielsetzungen verfolgen und unter denen der*die behandelnde Strahlentherapeut*in unter enger Mitarbeit einer*eines Medizinphysikexpert*in auswählen muss. Die Bestrahlung mit Protonen wird im folgenden Leitlinienkapitel thematisiert und ist daher nicht Bestandteil dieses Hintergrundtextes. Es existieren zahlreiche Planungsstudien zu mediastinalen Lymphomen (vor allem Hodgkin Lymphome) für die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) im Vergleich zur 3D-konformalen Bestrahlung. Für das DLBCL ist eine vergleichbare Situation anzunehmen, sodass die Leitlinienempfehlung in Analogie zur S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom erfolgt. Der Einsatz der IMRT ermöglicht eine konformale Bestrahlung auch irregulärer Zielvolumen [287][284][295] [273], die gegenüber einem ausgedehnten Niedrigdosisbereich in Lunge und weiblicher Brust und dadurch möglicherweise erhöhtem Risiko für Zweitmalignome abzuwägen ist [287] [294] [293][285][286][273][289][291][281][292][293][295][296]. In Bezug auf die Herzdosis zeigten sich diskrepante Ergebnisse; während einige Studien eine Reduktion der mittleren Herzdosis und kardialer Substrukturen aufwiesen [283][286][287][288] [281][295], fanden andere Analysen keine signifikante Veränderung [294][285][273][289]. Auch für die Schilddrüse ergab sich im Technikvergleich kein konsistentes Ergebnis; durch die IMRT entstand eine erhöhte Niedrigdosisexposition, während höhere Strahlendosen (z.B. V18,V25, V30) reduziert wurden [284][294][285][286][290][292][295]

Moderne IMRT-Feldanordnungen, wie die „butterfly-Technik“, bei der ein anteriorer und posteriorer Rotationsbogen (evtl. ergänzt durch einen non-koplanaren anterioren Bogen) Anwendung finden, können eine zusätzliche Risikoorganschonung erreichen [286][281].

Eine abschließende generelle Beurteilung der IMRT ist angesichts fehlender klinischer Langzeitdaten nicht möglich. Daher findet eine individuelle Risikoabwägung aufgrund der anatomischen Krankheitsausdehnung und patientenabhängiger Faktoren (Alter, Komorbiditäten, Konstitution) statt. Es werden Vergleichspläne erstellt und fachärztlich evaluiert.

6.5.3.2. Protonentherapie

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Radiotherapie des DLBCL kann als Protonentherapie durchgeführt werden. In ausgewählten Behandlungskonstellationen ergeben sich hierbei möglicherweise Vorteile für die Strahlenbelastung der gesunden Nachbarorgane. <i>CAVE: Dies ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Dosisverteilung ⊕⊕⊕⊕ Geplantes Zielvolumen ⊕⊕⊕⊕ Risiko für Sekundärerkrankun gen ⊕⊕⊕⊕ Verlorene Lebensjahre	[288]; [297]; [289]; [298]; [294]; [299]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Eine Bestrahlung mittels Protonentherapie weist einen umschriebenen Dosisgradienten (Bragg-Peak) im Körperinneren auf, jenseits dessen die Strahldosis scharf abfällt. Dies eröffnet die Möglichkeit zur Schonung gesunder Nachbarorgane, z.B. im Mediastinum (Herz, Lunge, weibliche Brust). Eine prospektive Evaluation einer moderner Protonentherapie gegenüber Photonenbehandlung liegt für das DLBCL aktuell nicht vor. Entsprechend orientiert sich die Leitlinienempfehlung am Kapitel der [S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom](#).

Planvergleichsstudien zu mediastinalen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen zeigten eine Überlegenheit der Protonentherapie gegenüber einer intensitätsmodulierten Radiotherapie im Hinblick auf die Dosisexposition von Herz, Lunge, Ösophagus, weiblicher Brust und Myelon [298][294][279][288][297][301][289][303][304]. Eine weitere Analyse wies im Vergleich einer 3D-konformalen Radiotherapie mit einer Protonentherapie konsistente Ergebnisse bezüglich der Belastung von Lunge, Herz und Ösophagus nach, ohne Einfluss auf die Brustdosis [302]. Weiterhin kann die Protonentherapie im Halsbereich die Schonung sensibler Organe wie Larynx, Pharynx, Halsmuskulatur, Speicheldrüsen und Schilddrüse erzielen [290]. Hierbei zeigt sich eine hohe Variabilität zwischen den

einzelnen Patient*innen, sodass die Autor*innen eine individuelle Plan-Evaluation empfehlen[290]. Auch für diese Vergleichsstudie wurden Hodgkin-Patient*innen herangezogen; ein analoger Effekt ist auch für DLBCL-Patient*innen zu erwarten. Infolge der Dosisreduktion durch Protonentherapie wird eine Abnahme von Sekundärmalignomen an Brust und Lunge postuliert [289][305]. Im Hinblick auf die zu erwartende kardiale Spättoxizität ergeben sich in den genannten Studien divergierende Ergebnisse. Eine allgemeine Empfehlung zur Protonentherapie kann aufgrund der noch ausstehenden Langzeitdaten aktuell nicht erfolgen.

In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit der International Lymphoma Radiation Group (ILROG) werden typische Behandlungskonstellationen für eine Protonentherapie herausgearbeitet [300]:

- Patient*innen mit mediastinalem Befall unterhalb des Ursprungs der linken Koronararterie, sofern sich dieser anterior, posterior und/oder links des Herzens befindet
- Junge Frauen, zur Reduktion der Exposition der weiblichen Brust
- Vorbehandelte Patient*innen mit erhöhtem Risiko für radiogene Toxizität in Knochenmark, Lunge und Herz

Dabei sind eine individuelle Vergleichsplanung mit einem Photonenplan sowie die notwendige Expertise in Planung und Durchführung der Protonentherapie vorzusetzen.

6.5.3.3. Felddefinition

6.21	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Bestrahlung soll als Involved-site Radiotherapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

In den letzten Jahren hat sich mit Fortschritten in der Bestrahlungsplanung und -durchführung eine sukzessive Verkleinerung der zu wählenden Bestrahlungsfelder vollzogen. Aktueller Standard ist die involved-site Radiotherapie, deren Basis in mehreren Arbeiten der ILROG dargelegt wurde [306][272]. Wie in [Kapitel 6.5.2.1](#) dargelegt, wird eine Bildfusion mit einem prä-chemotherapeutischen PET/CT durchgeführt. Alternativ wird eine manuelle Abschätzung unter Berücksichtigung der anatomischen Lymphomausdehnung gewählt, in diesem Fall werden die entsprechenden Sicherheitssäume vergrößert. Die zu konturierenden Volumina umfassen gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV) und planning target volume (PTV), mit optionalem internal target volume (ITV). Hierbei inkludiert das GTV das gesamte Lymphomgewebe, basierend auf verschiedenen Bildgebungsmodalitäten (d.h. sowohl PET-positiv, als auch PET-negativ). Das CTV adaptiert das GTV an die postchemotherapeutische Tumorsituation und ergänzt zudem einen individuellen Saum für den subklinischen Befall. Das CTV enthält in jedem Fall das postchemotherapeutische GTV, wird jedoch nicht auf gesunde (nichtinfiltrierte) Nachbarorgane ausgedehnt. Ein ITV ist für bewegliche Zielvolumina in Thorax und Abdomen notwendig. Das CTV wird mit individuellen Sicherheitssäumen aus 4D-CT oder Durchleuchtung erweitert; falls diese nicht vorhanden sind wird ein isotroper Rand

von 1,5-2 cm gewählt. Schließlich wird eine finale Erweiterung des CTV bzw. ITV zum PTV ausgeführt, die Lagerungsunsicherheiten des Patienten berücksichtigt.

6.5.3.4. Dosis

6.22	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Gesamtreferenzdosis sollte bei der Nachbestrahlung von Bulk- und Extranodalbefällen 30-40 Gy betragen, die Einzelreferenzdosis 1,8-2 Gy.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Gesamtansprechrate e ⊕⊕⊕⊖ akute Toxizität	[307]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Vor der Einführung des CD-20 Antikörpers wurden Strahlendosen von 40-55 Gy für die Therapie von DLBCL eingesetzt [263]. Es zeigten sich erhöhte Rezidivraten unterhalb von einer Gesamtdosis von 45 Gy [310].

Bei verbesserter Systemtherapie betrug die Dosis der Strahlentherapie im Rahmen von kombinierten Therapieansätzen (z.B., MinT-Studie, RICOVER-60-Studie, UNFOLDER-Trial, OPTIMAL>60 Studie) 36-40 Gy [266][308][248][249].

Eine große randomisierte Dosisvergleichsstudie konnte keine Unterschiede zwischen einer Dosis von 30 Gy und einer Dosis von 40-45 Gy für die Behandlung von aggressiven Lymphomen finden. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 5,6 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den in-field Rezidiven (HR = 0,98, 95%-KI = 0,68-1,4, p = 0,89). In das Kollektiv wurde aber neben der Primärtherapie auch Rezidivtherapien und sowohl kurative als auch palliative Therapieansätze eingeschlossen. Subgruppenanalysen zu Patient*innen mit Bulkbefällen fehlen ebenso wie Angaben in welchen Fällen ein PET-Staging erfolgte. Das Zielvolumenkonzept war eine involved-field Bestrahlung [307].

In einer kleinen Phase II-Studie ergab sich für 62 Patient*innen (Überwiegend Stadium I/II) mit einer kompletten Remission im FDG-PET nach Systemtherapie bei Verwendung einer reduzierten Strahlendosis von 20 Gy eine lokale Kontrollrate von 98 % nach 5 Jahren [309].

6.6. Therapie von fitten Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren

Birte Friedrichs, Fabian Frontzek

6.23	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei älteren Patient*innen (≥ 61 Jahre) mit hoher Tumorlast sollte eine Vorphasetherapie mit Prednison durchgeführt werden.
	Starker Konsens

6.24	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Analog zu jüngeren Patient*innen soll auch bei Patient*innen im Alter von 61-80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit eine potentiell kurative Immunchemotherapie nach dem R-CHOP- oder R-CHOP-ähnlichem Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) erfolgen.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊖ Ansprechen	[308]
	Starker Konsens

6.25	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei älteren Patient*innen (61-80 Jahre) sollte bei IPI 2-5 R-CHP-Polatuzumab angeboten werden. <i>CAVE: Polatuzumab nicht zugelassen</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ERGÄNZEN	[211]
	Konsens

Hintergrund:

Auch für ältere Patient*innen wird prinzipiell eine kurative Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema angestrebt. Die Entscheidung zur Behandlungsfähigkeit richtet sich hierbei nach dem biologischen Alter. Die Therapie-assoziierte Mortalität und Morbidität sind bei älteren Patienten am höchsten zu Beginn der Therapie. Bei diesem

sogenannten „First cycle effect“spielen vor allem ein reduzierter Allgemeinzustand durch das Lymphom, Therapie-assoziierte Infektionen und das Auftreten von Tumorlysesyndrom eine Rolle. Mehrere Studien konnten zeigen, dass durch den Einsatz einer Vorphasen-Therapie mit Prednison (in der Regel 60-100mg über 3-7 Tage), die Therapie-assoziierte Mortalität gesenkt und die generelle Verträglichkeit der Therapie verbessert werden könnte [313] [311]; [312]. Analog zu jüngeren Patient*innen konnte das Überleben vor allem durch die Gabe von Rituximab verbessert werden [308].

In der kürzlich publizierten POLARIX Studie wurden Patient*innen mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) im Alter von 18-80 Jahren eingeschlossen (s. auch Hintergrund zu [Kapitel 6.1.1](#)) [211]. Im randomisierten Vergleich zwischen dem Standardarm R-CHOP und dem experimentellen Arm R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-vedotin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts Progression-freien Überlebens. Dabei kam es zu keiner gesteigerten Toxizität im experimentellen Arm. In einer ungeplanten Subgruppenanalyse zeigte sich unter anderem, dass insbesondere ältere Patient*innen von R-CHP-Polatuzumab profitieren könnten.

6.7. Rolle einer Erhaltungstherapie

Birte Friedrichs

6.26	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach Erreichen einer Remission nach Erstlinien-Therapie soll keine Erhaltungstherapie initiiert werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖ Progressions- /Ereignissfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Rückfallrate ⊕⊕⊕⊖ Langzeitnebenwirk- ungen	[314]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Mehrere Studien haben den Stellenwert der Erhaltungstherapie nach einer Primärtherapie mit R-CHOP untersucht. Die meisten Daten liegen für den Einsatz von Rituximab als Erhaltungstherapie vor und haben mehrheitlich gezeigt, dass diese zu keiner signifikanten Verbesserung der Therapieergebnisse insbesondere im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben führt [192][138]. Einige Studien zeigen jedoch eine verbesserte Krankheitskontrolle im Sinne eines verlängerten EFS und PFS [138][316]. In der Studie von Jaeger et al. zeigte sich dieser Effekt nur in der Subgruppe der männlichen Patienten mit einem verbesserten EFS (84.1% versus 74.4%) (HR: 0.58; 95%-KI: 0.36-0.94; P = 0.0267) und PFS (89.0% versus 77.6%) (HR: 0.45; 95%-KI: 0.25-0.79; P = 0.0058).

In der REMARC Studie erhielten ältere Patient*innen nach einer Therapie mit R-CHOP randomisiert für 2 Jahre eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomide. Das mediane PFS war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten für

Patient*innen unter Lenalidomid nicht erreicht und somit signifikant verlängert verglichen mit der Gruppe von Patient*innen, die nur Placebo erhielten ((mPFS) 58.9 months (HR, 0.708; p = 0.01)). Dennoch war auch hier das Gesamtüberleben nicht signifikant verändert [315]. Auch für andere Erhaltungstherapie-Konzepte wie zum Beispiel mit Enzastaurin [318] oder Everolimus [317] gab es keinen positiven Effekt verglichen mit Placebo oder alleiniger Nachbeobachtung der Patient*innen.

Eine größere Meta-Analyse von Rosental et al. bestätigte diese Ergebnisse ohne Hinweis auf einen Vorteil der Erhaltungstherapie für bestimmte Subgruppen von Patient*innen mit DLBCL [314], so dass die Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie beim DLBCL keinen Stellenwert hat.

6.8. Erstlinientherapie sehr alter Patient*innen (≥81 Jahre) oder von Patient*innen mit Komorbiditäten

Ulrich Wedding, Birte Friedrichs

6.27	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen, die aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten keine Standardtherapie erhalten können, sollte eine dosisreduzierte Therapie mit zum Beispiel R-mini-CHOP oder einer Monotherapie in Verbindung mit Rituximab angeboten werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse	[319]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes wird auch bei sehr alten Patient*innen (≥81 Jahre) oder bei Vorliegen von schweren Komorbiditäten geprüft. Menschen in fortgeschrittenem Lebensalter sind bezüglich ihrer gesundheitlichen Situation sehr heterogen, so dass das chronologische Alter alleine keine Kontraindikation für einen kurativen Therapieansatz ist. Die individuelle Erfassung der gesundheitlichen Situation erfolgt durch ein geriatrisches Assessment (s. [Kapitel 5](#)).

Trotz gleicher kurativ intendierter Therapie ist das Überleben von alten (70-80 Jahre) und sehr alten (≥81 Jahre) Patient*innen, schlechter als von jüngeren Patient*innen. Dies ist durch häufigere Komorbiditäten, erhöhte Toxizität, wie die eingeschränkte hämatopoetische Reserve, sowie durch tumorbiologische Unterschiede, wie zum Beispiel dem Vorliegen eines ABC-Subtyps bedingt [324] zu erklären. Zudem spielen Veränderungen in der Pharmakokinetik der zytostatischen Substanzen eine Rolle [320].

Patient*innen im Alter von 81 Jahren und älter sind in vielen Studien ausgeschlossen gewesen.

Patient*innen, bei denen eine Behandlung mit R-CHOP aufgrund hohen Alters und/oder relevanter Komorbiditäten nicht möglich ist, können von einer Behandlung mit R-mini-CHOP profitieren. In der prospektiven Phase 2 Studie der französischen Lymphomstudiengruppe wurden insgesamt 150 Patient*innen über 80 Jahre mit bis zu sechs Zyklen mit einem niedriger dosierten R-CHOP-Regime (R-mini-CHOP) in dreiwöchigen Intervallen behandelt [321]. Es konnte ein medianes Gesamtüberleben von 29 Monaten erreicht werden mit einer die Gesamtüberlebensrate nach zwei Jahren von 59%

In einer weiteren diesmal randomisierten Studie untersuchte die Studiengruppe, ob die Addition von Lenalidomide zu R-mini-CHOP zu einer Verbesserung des 2-Jahresüberlebens beiträgt. 249 Patient*innen wurden eingeschlossen. Das mediane Alter der Patient*innen betrug 83 Jahre (Spanne 80-96 Jahre), 24,5% der Patient*innen waren älter als 85 Jahre, 24,5% hatten einen ECOG-PS von 2, 75% von 0-1. Die Addition von Lenalidomid verbesserte das 2-Jahresüberleben nicht, es lag bei 66 bzw. 65,5%, erhöhte allerdings die Toxizität, Grad 3-4 57% vs. 81% [319]. R-Mini-CHOP zählt daher zu den am besten untersuchten Therapieregimen bei sehr alten Patient*innen.

Eine Alternative kann eine Behandlung mit R-Bendamustin sein. Hiermit konnte in zwei Phase 2 Studien ein progressionsfreies Überleben von 7.7 Monaten bzw. 10 Monaten erreicht werden [322][323]. Randomisierte Vergleiche zwischen R-Mini-CHOP und R-Bendamustin liegen nicht vor.

Ein wichtiger Therapiebestandteil ist eine Vorphase mit Steroiden (siehe [Kapitel 6.1](#)).

Ist eine systemische Therapie nicht möglich, lässt sich eine Radiatio zur Symptomkontrolle erwägen.

6.8.1. Patient*innen mit Neurotoxizität (periphere Polyneuropathie)

6.28	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei allen Patient*innen soll eine Überprüfung hinsichtlich des Auftretens oder Verschlechterung einer peripheren Polyneuropathie vor jedem Therapiezyklus erfolgen.
	Starker Konsens

6.29	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei vorbestehender Polyneuropathie kann Vincristin gegen Vinorelbine ersetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Für Informationen zu Diagnose, Risikofaktoren, Erfassung, Prophylaxe und Therapie der chemotherapieinduzierten peripheren Neuropathie (CIPN) siehe [Kapitel 10.1.4](#) dieser Leitlinie bzw. Kapitel 9 der Leitlinie „[Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen](#)“.

Eine häufige Nebenwirkung von Vincristin als Bestandteil des R-CHOP Regimes ist das Auftreten einer peripheren Neuropathie. Ein solche tritt im Verlauf der Therapie mit R-CHOP bei ca. 30-40% der Patient*innen in unterschiedlichem Schweregrad auf [327][328]. Die Heterogenität in Auftreten und Schweregrad sind dabei von präexistenten zusätzlichen Risikofaktoren (Alter und Komorbiditäten, z.B. Diabetes mellitus) sowie auch genetischer Disposition beeinflusst [326]. Die Vincristin-induzierte Polyneuropathie (VIPN) führt dabei häufig zu Dosisreduktion bzw. zur Beendigung der Vincristingabe. Systematische Untersuchungen und randomisierte Studien zur Verwendung alternativer Substanzen insb. anderer Vinca-Alkaloide existieren nicht. Eine Analyse von Hatzl et al. untersuchte retrospektiv das OS und PFS bei Patient*innen mit regulärer vs. reduzierter Vincristin-Dosierung bzw. bei Patient*innen, bei denen Vincristin gegen Vinorelbine ausgetauscht wurde in einer Kohorte von insg. 987 Patient*innen [325]. Dabei hatten Patient*innen mit reduzierter Vincristin-Dosierung ein schlechteres 5-Jahres-Gesamtüberleben und Progressions-freies Überleben als Patient*innen, die mit volldosiertem Vincristin behandelt worden waren. Bei 199 Patient*innen wurde bei Auftreten von VIPN Vincristin gegen Vinorelbine ausgetauscht. Für diese Gruppe von Patient*innen beschreiben die Autoren eine Verbesserung der neuropathischen Beschwerden, sowie günstige Überlebenszeiten. Bei Limitation der retrospektiven Analyse besteht im Austausch von Vincristin gegen Vinorelbine ggf. eine Möglichkeit um VIPN zu reduzieren und die Dosis-Intensität von R-CHOP aufrecht zu erhalten.

Konsultationsfachstelle

6.8.2. Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline

6.30	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei manifester Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) kann Etoposid anstatt von Doxorubicin verwendet werden (R-CEOP).
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Zeit zur Progression ⊕⊕⊕⊕ Toxizität	[329]
	Starker Konsens

6.31	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Kontraindikationen gegen konventionelle Anthrazykline kann alternativ liposomales Doxorubicin in die Erstlinientherapie integriert werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ansprechrate ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit ⊕⊕⊕⊕ Rückfallrate	[330]; [331]; [332]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Durch die Kardiotoxizität von Doxorubicin kann bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III/IV) oder bei Vorbehandlung mit Anthrazyklingen im Rahmen von anderen Tumorerkrankungen, eine Gabe von konventionellem Doxorubicin mit deutlichen Risiken verbunden sein. Die Inzidenz von kardialer Toxizität ist bei älteren Patient*innen erhöht, wobei auch in der Allgemeinbevölkerung mit zunehmendem Alter kardiovaskuläre Risikofaktoren zunehmen [333]. Eine Möglichkeit stellt der Ersatz von Doxorubicin durch Etoposid an (50 mg/m² i.v. Tag 1, 100 mg/m² p.o. Tag 2 und 3) dar. Auch wenn Anthrazykline im Hinblick auf das kurative Potential als essentiell erachtet werden, konnte eine Studie mit Einsatz von R-CEOP ebenfalls ein Plateau in der Kurve des Gesamtüberlebens zeigen und somit einen Hinweis liefern, dass auch unter R-CEOP ein kurative Behandlungsoption besteht [329].

Die meisten vergleichenden Daten hinsichtlich der Verwendung von liposomalem Doxorubicin sind retrospektiv und lassen eine ähnliche Effektivität von R-COMP (R-CHOP mit liposomalem Doxorubicin (Myocet®) vermuten [331][334][336]. Zwei

randomisierte Studien haben den Einsatz von liposomalem nicht-pegyliertem Doxorubicin untersucht, aber die Studien haben primär Patient*innen mit nicht eingeschränkter Herzfunktion eingeschlossen. Endpunkte der Studien waren die Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und das NT-proBNP levels im Verlauf und am Ende der Therapie mit R-CHOP bzw. R-CHOP unter Verwendung von liposomalem Doxorubicin. In der Studie von Fridrik et al. zeigten sich während der Therapiezyklen unter liposomalem Doxorubicin signifikant weniger erniedrigte Werte der LVEF und weniger Patient*innen mit erhöhten Werten für NT-proBNP über 400 pg/ml [330]. Insgesamt kam es in beiden Gruppen zu einer niedrigen Rate an kardialer Frühtoxizität, so dass für Patient*innen mit normaler kardialer Funktion keine signifikante Reduktion von kardialer Toxizität erreicht werden könnte, wenn auch die Surrogatparameter LVEF und NT-proBNP verbessert waren. Auch in der Studie von Sancho et al., welche Patient*innen ab 60 Jahren mit neudiagnostiziertem DLBCL eingeschlossen hat, zeigte sich ebenfalls keine signifikante Reduktion kardialer Ereignisse unter Verwendung von liposomalem Doxorubicin [332].

Eine italienische Observationstudie untersuchte retrospektiv die Ergebnisse von 946 Patient*innen, die aufgrund von Alter oder kardialer Vorerkrankung nicht für konventionelles Doxorubicin qualifizierten. Nach einem medianen Follow-up von 32 Monaten lag das Gesamtüberleben bei 72% sowie das Krankheitsfreie-Überleben bei 58%, wobei 5% der Patient*innen ein relevantes kardiales Ereignis erlitten [335]. Die italienische Phase II Studie HEART01 untersuchte die Integration von liposomalem Doxorubicin in das R-CHOP Protokoll bei 50 Patient*innen mit co-existenten kardialen Risikofaktoren. Mit einer Gesamtansprechrates von 72% und nur 6 kardialen Grad 3/4 Ereignissen sind die Ergebnisse zwar positiv, insgesamt ist der Stellenwert des Austausches von Doxorubicin gegen liposomales Doxorubicin insb. bei Patient*innen mit manifester Herzinsuffizienz jedoch nicht klar belegt.

7. Besondere Subgruppen

Anmerkungen der Redaktion: Dieses Kapitel enthält zum Teil Empfehlungen, die sich an Empfehlungen im Rahmen der Erstlinientherapie orientieren. Weitere Details zur zugrundeliegenden Evidenz, die über die Informationen im Hintergrundtext und in den verknüpften Evidenztabellen hinausgehen, finden sich im Kapitel Erstlinientherapie. Zur Verwendung der Sprache in diesem Kapitel siehe "Besonderer Hinweis" zu Beginn dieser Leitlinie

Arbeitsgruppenleitung: Georg Lenz, Lorenz Trümper

Weitere Autor*innen: Björn Chapuy, Wolfram Klapper, Kai Hübel, Fabian Frontzek, Rebecca Wurm-Kuczera, Gerhard Held, Hannes Treiber, Rüdiger Liersch, Birte Friedrichs, Peter Borchmann

7.1. Erstlinientherapie genetisch definierter Subgruppen inklusive des High-grade B-Zell Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double-hit lymphoma)

Björn Chapuy, Wolfram Klapper, Georg Lenz

7.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen mit einer in diesem Kapitel thematisierten Entität geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.
	Starker Konsens

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Zeit zur Progression	[241]
	Starker Konsens

7.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Therapie des DLBCL, NOS sollte außerhalb von klinischen Studien nicht von genetisch definierten Subgruppen abhängig gemacht werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die retrospektive molekulare Charakterisierung von aggressiven B-Zell Lymphomen an klinisch repräsentativen Kohorten hat zur Identifizierung von genetisch-definierten Subtypen innerhalb des DLBCL, NOS geführt [28][26][338]. Die genetischen Signaturen dieser genetischen DLBCL Subtypen (C1-C5 DLBCL resp. EZB, B2N, MCD, etc.) geben neue Einblicke in das Verständnis der Pathogenese der Erkrankungssubtypen, erlauben Rückschlüsse auf mögliche - noch experimentell zu validierende - zielgerichtete Therapieoptionen und tragen prognostische Bedeutung [28][26][337][338]. Derzeit ergeben sich daraus allerdings noch keine Konsequenzen für die klinische Versorgung.

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

In der Revision der WHO Klassifikation wurde vom DLBCL, NOS die neue provisorische Entität High-grade B-Zell-Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (HGBL) abgegrenzt und aufgenommen (vgl. Kapitel 4; klinisch oft noch double hit lymphoma). In der 5. Edition der WHO-Klassifikation Hämatolymphoider Neoplasien wird diese Entität auf Tumoren ausschließlich mit gleichzeitiger Rearrangierung von MYC und BCL2 (mit und ohne BCL6) begrenzt und als „Diffuse großzellige B-Zell Lymphome/High-grade B-Zell Lymphome mit Rearrangements von MYC und BCL2“ (mit ohne Rearrangement von BCL6) geführt. Diese Tumoren weisen einen durchweg hohen Proliferationsindex mit Ki67 Werten über 80% auf und exprimieren die jeweiligen translozierten Gene MYC, BCL2, und ggf. BCL6 [342]. Klinisch repräsentieren sie ein Kollektiv von Patient*innen mit vermehrten klassischen Risikofaktoren, wie höheres Alter, erhöhter LDH, vermehrte extranodale Beteiligung, dabei insbesondere frequente KM Infiltration und/oder ZNS Beteiligung. Molekular sind diese Lymphome häufig transkriptional GCB DLBCLs und genetisch C3/EZB DLBCLs [28][339][338].

DLBCL/HGBL MYC/BCL2 als separate Entität sollte nicht verwechselt werden mit DLBCL, die eine hohe Protein-Expression der beiden Proteine BCL2 und MYC ohne den Nachweis einer Translokation der jeweiligen Gene aufweisen und als double-expressor innerhalb der DLBCL, NOSs gruppiert werden. Double expressor DLBCLs sind häufig ABC-assoziiert, ebenfalls mit einem leicht schlechteren Gesamtüberleben assoziiert und werden in Abwesenheit von prospektiven klinischen Daten wie normale DLBCLs behandelt [340][341].

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	DLBCL mit alleiniger <i>MYC</i> Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Konsens

Hintergrund:

Initiale retrospektive Arbeiten wiesen den DLBCL/HGBL *MYC*/*BCL2*/*BCL6* eine durchweg schlechte Prognose zu mit einem Gesamtüberleben von deutlich unter einem Jahr und wenigen Langzeitüberlebenden [344][345][346][348]. Neuere Daten, wie beispielsweise durch das Lünenberg Konsortiums erhoben, legen aber nahe, dass es sich bei HGBL um ein Spektrum von Erkrankungen handelt, und dass bei systematischere und multizentrische Eruiierung die prognostische Bedeutung dieser Entität durchaus heterogenerer erscheint [347].

Die alleinige *MYC* Translokation fand sich in 11% aller DLBCL und hatte im Vergleich zu den nicht translozierten Fällen bei Behandlung mit R-CHOP keinen statische Bedeutung für das progressionsfreiem Überleben (PFS) jedoch ein schlechteres Gesamtüberleben (OS) [343]. Daher werden diese Patient*innen in der Erstlinien mit einer alleinigen *MYC* Translokation nicht anders behandelt als nicht translozierte Patient*innen [340][341][347].

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Außerhalb von klinischen Studien sollen DLBCL/high-grade B-Zell Lymphome mit <i>MYC</i> Translokation und <i>BCL2</i> und/oder <i>BCL6</i> Translokation analog DLBCL, NOS behandelt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Zudem zeigte diese Arbeit auf, dass bei Patient*innen mit Translokation von *MYC*, *BCL2* u./o. *BCL6* nur die Juxtapositionierung des *MYC* Onkogens neben die Immunglobulin Loci, nicht aber andere neben andere Loci mit einem schlechten klinischen PFS und OS einhergehen [347]. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte sich dabei besonders in den ersten 24 Monaten. Bemerkenswert ist, dass selbst in diesem Kollektiv, die mit der Standard DLBCL Therapie (R-CHOP) behandelt werden, sich ein 5J OS von mindestens 50% ergibt [347]. Weitere neuere Daten unterstützen, dass mindestens 40-60% der Patient*innen mit Standard R-CHOP Therapie langanhaltende Remissionen erzielt werden [340][341].

Diese Analysen legen nahe, dass es sich bei den anfänglich sehr schlechten klinischen Daten um einen deutlichen Selektionsbias handelte, und dass eine bessere molekulare Erfassung dieses Hochrisikokollektives noch aussteht.

Wegen der initial sehr schlechten Prognose unter R-CHOP in retrospektiven Kohorten wurden verschiedentliche Versuche einer Therapieintensivierung unternommen, die von dosisdichten Therapien, Anwendung von Burkitt Protokollen, konsequenter Anwendung von ZNS Prophylaxen/Hinzunahme von Hirngängigen Substanzen, bis hin zur frühen konsolidierenden autologen Konsolidierung reichen [340][341]. In retrospektiven Analysen von Patient*innen mit fortgeschrittenen Stadien eines HGBL zeigten sich Verbesserungen des PFSs durch dosisintensivere Regime verglichen mit R-CHOP, die jedoch zu keiner Verbesserung des OS führten [349][350][351]. International finden dabei vor allem das da-EPOCH-R (Etoposide, Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid, und Prednisone plus Rituximab) Verwendung, sowie das R-HyperCVAD/MA Protokoll (Rituximab plus hyperfractioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason alternierend mit Methotrexat und Cytarabin) und das R-CODOX-M/IVAC Regime ("Magrath Regim"; Rituximab plus Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und High dose Methotrexat alternierend mit Ifosmamid, Etoposie und Cytarabin). Frühe Konsolidierung durch eine autologe Transplantation brachte in zwei unabhängigen Studien ebenfalls keinen Vorteil für das Gesamtüberleben [350][351].

Ob der Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung geschuldet fehlen derzeit überzeugende prospektive Daten, die eine generelle Empfehlung rechtfertigen würde, Patient*innen mit HGBL außerhalb von klinischen Studien anders zu behandeln als DLBCL, NOS. In Einzelfällen mag es jedoch sinnvoll erscheinen unter Berücksichtigung der derzeitigen Datenlage und dem individuellen Risikoprofil mit den Patient*innen sich für eine der obigen Therapiealternativen zu entscheiden, sollte das höhere PFS unter Abwägung der erhöhten Toxizität ein zentraler Faktor sein.

7.2. Erstlinientherapie HIV-positiver Patient*innen

Kai Hübel

7.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	HIV-positive Patient*innen mit der Erstdiagnose eines DLBCL und ausreichendem Immunstatus sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.
	Starker Konsens

7.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei HIV-Patient*innen mit reduzierter CD4-Helferzellzahl sollten Therapiezusammensetzung und -intensität individuell angepasst werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Aggressive B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome sind AIDS-definierend und stellen im Zeitalter der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) die häufigsten HIV-assoziierten Neoplasien dar. Dabei findet sich mit einem Anteil von ca. 45% das DLBCL am häufigsten unter den Lymphom-Subtypen. Das 2-Jahresüberleben des HIV-DLBCL in der prospektiven Deutschen HIV-Lymphom-Kohortenstudie liegt beim 62% und somit unter einem Wert, der bei HIV-negativen Patient*innen erreicht wird [357]. Auf Basis zahlreicher prospektive Kohorten- und Phase-II-Studien, welche die gute Wirksamkeit von R-CHOP beim HIV-DLBCL zeigten [356][358][354], besteht die Standardtherapie aus 6 Zyklen R-CHOP 21. In einer Metaanalyse an 1546 Patient*innen konnte ein signifikanter Vorteil durch die Gabe von Rituximab hinsichtlich PFS (HR 0.50, 95%-KI 0.34-0.73; $P < .001$) und OS (HR 0.51, 95%-KI 0.38-0.71; $P < .0001$) belegt werden [352]. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nicht bei CD4-Zellzahlen $<50/\mu\text{l}$. In der bisher einzigen Phase-III-Studie in der cART-Ära, in der CHOP gegen R-CHOP bei HIV-NHL verglichen wurde, konnte eine erhöhte Rate an Todesfällen durch bakterielle Infektionen insbesondere bei CD4-Zellzahlen $<50/\mu\text{l}$ im Rituximab-Arm nachgewiesen werden [355]. In der Deutschen HIV-Lymphomkohorte führte die Kombination von Rituximab plus Chemotherapie gegenüber Chemotherapie alleine allerdings auch bei CD4-Zellzahlen $<100/\mu\text{l}$ zu besseren Überlebensraten [358]. Somit muss eine Rituximab-Gabe bei Patient*innen mit CD4-Zellzahlen $<50/\mu\text{l}$ kritisch gesehen werden; die Patient*innen bedürfen auf jeden Fall einer engmaschigen Überwachung.

Eine PCP-Prophylaxe ist bei CD4-Zellzahlen $<200/\mu\text{l}$ indiziert, eine weitergehende Prophylaxe gegen Infektionen ist im Einzelfall auf Basis des Stadiums der HIV-Erkrankung und opportunistischer Vorerkrankungen zu prüfen.

Die Durchführung einer ZNS-Prophylaxe folgt den Empfehlungen für HIV-negative Patient*innen.

Die Gabe von R-CHOEP 14 erwies sich bei HIV-negativen Patient*innen mit einem aalPI >1 als effektiv [120]. Bei HIV-Patient*innen können die 14-tägigen Intervalle allerdings meist nicht eingehalten werden. Daher wird diesen Patient*innen eine Therapie mit 6-8 Zyklen R-CHOEP 21 angeboten, auch wenn prospektive Studien hierzu fehlen. Die

Applikation einer 4-tägigen Dauerinfusion (R-EPOCH) zeigte in der bereits erwähnten Meta-Analyse bei HIV-Lymphomen keinen Überlebensvorteil gegenüber R-CHOP [352]. Dies entspricht den Erfahrungen bei HIV-negativen Patient*innen [353].

7.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine kombinierte antiretrovirale Therapie soll simultan zur Immunchemotherapie fortgeführt bzw. mit Beginn der Immunchemotherapie initiiert werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die deutlich verbesserte Prognose von Patient*innen mit HIV-DLBCL und die Möglichkeit, auch intensive Behandlungskonzepte einzusetzen, ist vor allem auf die Verfügbarkeit der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) und den dadurch verbesserten Immunstatus zurückzuführen [360][359]. Somit ist die konsequente Durchführung einer cART von Behandlungsbeginn an essentiell für den Therapieerfolg. Dabei sind Interaktionen zwischen Zytostatika und antiretroviralen Substanzen zu beachten, da es in Einzelfällen zu einer erhöhten Toxizität der Immunchemotherapie kommen kann [361]. Es empfiehlt sich die konsiliarische Beratung durch eine*n in der HIV-Therapie und möglichst auch onkologisch erfahrene*n Arzt*Ärztin.

7.3. (Primär) Mediastinales B-Zell Lymphom

Björn Chapuy, Fabian Frontzek, Gerhard Held, Wolfram Klapper, Rebecca Wurm-Kuczera

7.3.1. Einleitung

Das (primär) mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBL) macht etwa 2–4 % [365] aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Ursprünglich als diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) klassifiziert, wird es aufgrund unterschiedlicher klinischer und pathologischer Eigenschaften mittlerweile von der WHO als unabhängige Entität klassifiziert [367][342]. Dabei weist das PMBL Übereinstimmungen mit dem klassischen Hodgkin-Lymphom auf, wie z. B. eine konstitutive Aktivierung des NF- κ B- und des JAK/STAT-Signalweges sowie eine PD-1-vermittelte Immunevasion [369][374][376]. Während beim DLBCL eine nahezu ausgeglichene Geschlechtsverteilung vorliegt, sind beim PMBL vor allem junge Frauen (medianes Alter 35 Jahre) betroffen [Cazals-Hatem, D et al. 1996][375][364][362]. Patient*innen mit PMBL präsentieren sich häufig mit Symptomen einer oberen Einflusstauung oder Atemwegskompression, ausgehend von dem lokal invasiven Wachstum der anterioren mediastinalen Raumforderung [366][372].

Anders als beim DLBCL erlaubt der internationale prognostische Index (IPI) beim PMBL keine Risikostratifizierung [371][375]. Die Heilungsraten für PMBL nach Kombinationstherapie aus Immunchemotherapie und Strahlentherapie [373][363], aber auch nach dosisintensivierter strahlentherapierefreier Regime [370], sind exzellent. Bei primärer Refraktärität oder im Rezidiv führt eine Salvage-Therapie jedoch nur selten zur Heilung. Molekulare Einblicke der letzte Jahren führten zu neuen vielversprechenden Therapieoptionen, wie PD-1 Blockade und anti-CD30-Therapie, die gegenwärtig in Studien getestet werden.

7.3.2. Diagnostik

7.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die Diagnosestellung eines PMBL soll die Lokalisation (Mediastinaltumor) und sobald bekannt die Ausbreitung (Staging) an den*die Patholog*in übermittelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Aus den Unterschieden in der Molekularbiologie und der klinischen Präsentation des PMBL zum DLBCL [369][378] resultiert auch ein verändertes diagnostisches Vorgehen. Bei PMBL fließen klinische Informationen stärker in die Diagnosestellung ein als bei DLBCL. PMBL befallen fast immer das anteriore Mediastinum (Thymusloge) mit wenig oder geringer extramediastinaler Ausdehnung während DLBCL eher mediastinale Lymphknoten involvieren [342]. Die diagnostische Abgrenzung des PMBL vom DLBCL mit der erwähnten Notwendigkeit der Integration von klinischen und histologischen Daten und auch die Abgrenzung vom klassischen Hodgkin Lymphomen, die histologische und biologische Überschneidungen zum PMBL aufweisen können, unterliegt einer hohen Revisionsrate, wenn eine Begutachtung durch Expert*innen durchgeführt wird [377]. Daher wird die histologische Diagnose durch eine*n hämatopathologisch erfahrene*n Patholog*in gestellt. Molekulare Daten deuten darauf hin, dass selten einmal PMBL ohne Mediastinalbefall vorkommen können [379], diagnostische Tests zur Etablierung der Diagnose eines PMBL ohne Mediastinalbefall stehen aber derzeit für die Krankenversorgung nicht zur Verfügung.

Für Informationen zur referenzpathologischen Begutachtung aggressiver B-Zell-Lymphome siehe [Kapitel 4.2.2.](#)

7.11	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die Diagnosestellung PMBL sollen der Entität angepasste histologische und molekulare Analysen erfolgen und Grauzonenlymphome als Differentialdiagnose besondere Berücksichtigung finden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Immunhistochemische Marker zur Etablierung der Diagnose PMBL, die beim DLBCL nicht angewendet werden sind CD23, CD30 und MAL1. Eine Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer Amplifikation des PD-L1 Genlokus (CD274) kann die Diagnosestellung eine PMBL erleichtern, da diese Veränderung selten bei DLBCL beobachtet wird [369].

Wenn die Diagnose PMBL gestellt wird, ist eine weitere Analyse auf den Cell-Of-Origin Subtyp (ABC/GCB) und MYC-Translokationen im Gegensatz zu DLBCL nicht notwendig. Diese Untersuchungen werden aber als Hilfe bei der Diagnosestellung oftmals trotzdem durchgeführt.

PMBL weisen deutlich häufiger eine diagnostische Überschneidung zu Hodgkin Lymphomen auf (insbesondere zum klassischen Hodgkin Lymphom (cHL), Subtyp Noduläre Sklerose) als dies bei DLBCL beobachtet wird [380]. Diese Grauzonenlymphome können simultan (gleichzeitig vorhandene Eigenschaften eines PMBL und eines cHL) oder sequentiell (Eigenschaften PMBL und cHL in zeitlich unterschiedlichen Biopsien) auftreten und verlangen ein besonderes diagnostisches Vorgehen [381].

7.3.3. Therapie

7.3.3.1. Bei Erstdiagnose

7.3.3.1.1. Chemotherapie "backbone"

Wie beim DLBCL werden alle Patient*innen mit einem kurativen Therapiekonzept behandelt. Alle Patient*innen werden mit einer R-CHOP-basierten Chemotherapie behandelt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, da die Kombination von Rituximab mit einer CHOP-basierten Chemotherapie in mehreren prospektiven Studien zu exzellenten Heilungsraten führt [370][382][383][363]. Anders als beim DLBCL ist derzeit jedoch das optimale Chemotherapie-Backbone zur Erstlinienbehandlung von PMBLs unbekannt und entsprechend existieren gegenwärtig zwei breit angewandte Optionen: R-CHOP und DA-EPOCH-R.

7.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom sollen mittels einer R-CHOP-basierten Immunchemotherapie behandelt werden.
	Konsens

Hintergrund:

In der UNFOLDER Studie war nach einer Chemotherapie mit R-CHOP-14/21 das Überleben einer Subgruppe von 131 Patient*innen mit PMBL nach 3 Jahren 98% (95%-KI, 94% - 100%). Eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch eine Dosisintensivierung von R-CHOP lässt sich anhand von prospektiven, randomisierten Studien nicht belegen, weil Analysen von PMBL Subgruppen aus Phase-III Studien uneinheitliche Ergebnisse erbrachten. So waren in der UK NCRI R-CHOP 14-tägig versus 21-tägig Studie 50 Patient*innen mit PMBL eingeschlossen [382]. Das Überleben nach einem medianen follow-up von 72 Monaten war in dieser Subgruppe im R-CHOP-14 im Vergleich zum R-CHOP-21 Arm besser, ohne statistisch signifikant zu sein (95% vs. 71%, p=0.06). Im Gegensatz dazu war in der weitaus größeren Subgruppe der PMBL der UNFOLDER-Studie (n=131) das Überleben nach 3 Jahren im R-CHOP-14 und R-CHOP-21 Arm identisch bei 97% [363]. Abschließend bleibt festzustellen, dass nach derzeitiger Datenlage eine 14- vs 21-tägige R-CHOP Gabe als gleichwertig anzusehen ist.

In einer Phase-II Studie des NIH mit 51 eingeschlossenen Patient*innen war das 5-Jahres Überleben nach einer Behandlung mit dose-adjusted EPOCH-R 97% (95%-KI, 81% - 99%) [370]. Dabei handelt es sich um ein mit Etoposid intensivierte Variante des CHOP Protokolls. Zudem werden Etoposid, Vincristin und Cyclophosphamid als Dauerinfusion über 96 Stunden infundiert, die Dosis von Etoposid, Cyclophosphamid und Doxorubicin wird an den Nadir der Neutrophilen und Thrombozyten adaptiert gesteigert.

Aktuell existiert in der Literatur keine adäquat gewertete, randomisierte Studie, die isoliert beim PMBL verschiedene anti-CD20 Antikörper beinhaltende Chemotherapie-Protokolle verglichen hat.

Das B-ALL-Protokoll der GMALL, ein beim Burkitt Lymphom etabliertes Chemotherapie Protokoll, wurde in einer monozentrischen Studie in Kombination mit Rituximab bei 15 Patient*innen mit PMBL untersucht [384]. Hier zeigte sich eine ORR von 100%, eine CR konnte bei 80% der PMBL Patient*innen erreicht werden. In der PETAL Studie hatte das B-ALL-Protokoll bei Patient*innen mit aggressiven Non-Hodgkin Lymphom und einem nach 2 Zyklen positiven Interim PET eine Tendenz zu einem niedrigeren progressionsfreien und Gesamt Überleben verglichen mit R-CHOP bei erhöhter Toxizität [220]. Bei den sehr guten Ergebnissen R-CHOP basierter Protokolle (R-CHOP und da-EPOCH-R) mit vertretbarer Toxizität und einer größeren Anzahl untersuchter Patient*innen sind dies aktuell die zu empfehlenden und am breitesten angewandten Therapieschema.

7.3.3.1.2. Die Rolle der Strahlentherapie

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patient*innen, die im Anschluss an eine Immunchemotherapie mit einem auf R-CHOP-basierten Protokoll keine metabolische CR erreichen, sollten bestrahlt werden (analog DLBCL, NOS). <i>CAVE: Die Abschluss-PET/CT Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Zeit zur Progression	[241]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Mehrzahl der publizierten Daten zum PMBL verwendete nach erfolgter Erstlinientherapie eine konsolidierende involved field Bestrahlung eines Resttumors [383][375][387][388]. Gerade vor dem Hinblick exzellenter Überlebensdaten existiert bei der jungen Population der Wunsch einer Vermeidung unerwünschter Spätfolgen. Daher wird die Rolle der Strahlentherapie in der Erstlinienbehandlung des PMBL immer mehr kontrovers diskutiert. Häufig ist diese Diskussion eng mit der Wahl des Chemotherapie-Backbones verknüpft, da in der Phase-II Studie des NIH dose-adjusted EPOCH-R ohne nachfolgende Strahlentherapie vergleichbare Überlebensdaten erreicht werden konnten wie nach R-CHOP mit Bestrahlung [370]. Diese einarmige Phase-II Studie mit 51 eingeschlossenen Patient*innen lässt jedoch nicht den Rückschluss zu, ob nach der dabei geprüften Chemotherapie auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann. Ein randomisierter Vergleich beider Behandlungskonzepte existiert bislang nicht.

Systematische Daten zur Rolle der Bestrahlung im PMBL und Grundlage unserer Empfehlungen entstammen u.a. der UNFOLDER Studie. Sie untersuchte neben der Rolle der Zyklusverkürzung die Wirksamkeit der additiven Strahlentherapie nach R-CHOP im

2x2 faktoriellem Design. In der Subgruppe der PMBL (n=131) war das ereignisfreie Überleben der Patient*innen, die in den Bestrahlungsarm randomisiert wurden signifikant besser als im Kontrollarm, 95% vs. 78%; p=0,007. Der Unterschied war vor allem bedingt durch mehr partielle Remissionen im Kontrollarm, die anschließend eine ungeplante Strahlentherapie getriggert haben. Das progressionsfreie und Gesamtüberleben war im Vergleich von Bestrahlungs- vs. Kontrollarm mit 95% vs. 90%, p=0,253 nicht signifikant unterschiedlich, ebenso wenig im Gesamtüberleben 98% vs. 96%, p=0,636. Aus der Studie lassen sich daher zwei Schlussfolgerungen ziehen:

- Aufgrund des exzellenten Gesamtüberlebens im Kontrollarm lässt sich bei dem relevanten Anteil der Patient*innen, die mit einer kompletten Remission auf R-CHOP ansprechen, auf eine Strahlentherapie verzichten.
- Wenn nur Patient*innen mit einer partiellen Remission nach R-CHOP additiv bestrahlt werden ist deren Prognose identisch mit denen, die obligat, unabhängig vom Remissionsstatus bestrahlt werden.

Die Remission in der UNFOLDER Studie wurde nach den 1999 publizierten Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas ohne FDG-PET beurteilt [385]. Dabei ist die Unterscheidung zwischen kompletter Remission, kompletter Remission unconfirmed (CRu) und partielle Remission im klinischen Alltag ohne den Einsatz von FDG-PET-basierten Bildgebenden Verfahren schwierig und ungenau.

Ein mit der UNFOLDER Studie gleichsinniges Ergebnis kommt aus einer kanadischen Registerstudie aus British Columbia [386]. In deren Behandlungsalgorithmus werden nur diese Patient*innen bestrahlt, die ein positives FDG-PET nach R-CHOP haben, definiert durch einen Deauville Score 4-5. Im Gegensatz dazu wurden in der Ära vor dem obligaten Gebrauch des FDG-PET alle Patient*innen bestrahlt. Dieser Algorithmus führte zu einer Reduktion der Bestrahlung von 78% auf 28% der Patient*innen bei gleichbleibender Zeit bis zur Progression und Überleben, 80% und 89% nach fünf Jahren. Aus diesem Grund werden Patient*innen, die im Anschluss an eine Chemotherapie mit R-CHOP oder DA-EPOCH-R keine metabolische CR erreichen, bestrahlt.

Verwendete Techniken, Bestrahlungsvolumina- und Dosis bei der Behandlung des PMBL orientieren sich an der Bestrahlung des DLBCL (s. [Kapitel 6.5](#) und [Kapitel 6.5.1](#)). Das Standardfeld ist mittlerweile die involved-site radiation therapy (ISRT) (s. [Kapitel 6.5.3.3](#)) sowohl für den nodalen [306] oder extranodalen Befall [389]. Analog zur Radiotherapie des DLBCL wird für eine PR nach Chemotherapie eine Bestrahlungsdosis von 30-40 Gy empfohlen (s. [Kapitel 6.5.3.4](#)). Für refraktäre Krankheitsverläufe ist in Einzelfällen eine Radiatio mit >40 Gy-55 Gy möglich [272].

Die Feldanordnung und Bestrahlungstechnik ist im Hinblick auf die anatomische Krankheitsausdehnung und patientenspezifische Faktoren individuell zu wählen, mit dem Ziel das Risiko von Langzeittoxizitäten zu minimieren. Weiterhin kann im mediastinalen Bereich durch Techniken wie Atemhaltemanöver/Bestrahlung in tiefer Inspiration und respiratorisches Gating eine zusätzliche Reduktion der Dosisbelastung im gesunden Normalgewebe erfolgen (s. [Kapitel 6.5.2.2](#)).

7.3.3.2. Therapie im Rezidiv/Refraktärität

7.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit PMBL, bei denen ein Rezidiv nach Abschluss der Erstlinientherapie auftritt und die sich für eine HDCT eignen, sollten mit einer platinhaltigen Salvagetherapie und Rituximab (z.B. R-DHAP/Ox, R-ICE, R-GDP) und bei Erreichen mindestens einer partiellen metabolischen Remission nachfolgender Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden.
	Starker Konsens

7.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit PMBL und refraktärem Verlauf unter der Erstlinientherapie sollten mit Checkpoint-Inhibitoren mit oder ohne Brentuximab vedotin behandelt werden. <i>CAVE: off-label use (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>
	Starker Konsens

7.16	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit PMBL und refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach zwei systemischen Vortherapien sollten mit einer anti-CD19 CAR T-Zelltherapie behandelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie gibt es nur eine geringe Anzahl an primär refraktären oder rezidivierten Patient*innen, was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Um eine möglichst effektive Behandlung zu erreichen, ist eine Behandlung an hämato-onkologischen Zentren und wenn möglich ein Einschluss in Studien zu empfehlen.

Die Behandlung außerhalb klinischer Studien ähnelt der des r/r DLBCL mit einigen Modifikationen.

Patient*innen, bei denen ein Rezidiv nach einer initial chemosensitiven Erkrankung auftritt, werden analog dem langjährigen Standard bei r/r DLBCL mit einer nicht-kreuzresistenten platinhaltigen Salvagetherapie (R-DHAP, R-GDP oder R-ICE) behandelt. Bei Patient*innen, die auf die Salvage-Immunchemotherapie ansprechen, folgt eine konsolidierende autologe Stammzelltransplantation (SZT) [390][391]. Die Datenlage zur allogenen SZT nach oder anstelle einer autologen SZT wird kontrovers diskutiert. Bei 28 Patient*innen, von denen 20 vorher autolog transplantiert wurden, lag das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 45 %, jedoch verstarben alle Patient*innen, die zum Zeitpunkt der allogenen SZT refraktär waren [394]. In einer japanischen Kohorte hingegen konnte auch bei 6/15 refraktären Patient*innen eine CR erreicht werden [396], sodass zur Klärung des Nutzens einer allogenen SZT in der refraktären

Population noch weitere Studien nötig sind. Durch die unten aufgeführten molekular informierten Therapien ist die allogene SZT in ihrer Bedeutung derzeit als nachrangig zu bewerten.

Von einer initial chemosensitiven Erkrankung sind primär refraktäre Patient*innen abzugrenzen, die frühzeitig biologisch informierten Therapiekonzepten zugeführt werden, wie beispielsweise einer CAR T-Zelltherapie oder einer Checkpoint-Blockade.

Durch ein besseres molekulares Verständnis der Vulnerabilitäten für Checkpointinhibitoren im PMBL [369][393][399] stellt beispielsweise die PD-1 Blockade eine sehr attraktive Option mit sehr guter und lang andauernder Remission in der Zweitlinie bei refraktärem PMBL dar und sollte evaluiert werden. Eine Zulassung für Pembrolizumab in dieser Indikation besteht jedoch derzeit nur in der Schweiz und den USA. Tiefe und Ansprechdauer von Nivolumab in dieser Indikation konnte durch gleichzeitige Gabe mit Brentuximab Vedotin verbessert werden [398], steht derzeit aber noch nicht außerhalb von Studien zur Verfügung. Eine Beantragung bei der Krankenkasse sollte vor Gabe erfolgen.

In den Zulassungsstudien der CAR T-Zelltherapien wurden PMBL Patient*innen in Phase I und II Studien inkludiert [400][397][395] und stellen somit in der Refraktärität nach zwei Vortherapien eine zugelassene Behandlungsindikation in der Drittlinie dar. Obwohl in der ZUMA7 Studie in der Zweitlinie keine PMBLs eingeschlossen waren, diese jedoch in der ZUMA1 Studie in der Drittlinie sehr effizient waren, sollten primär refraktären PMBLs analog der DLBCL Zweitlinie eine CAR T-Zelltherapie bereits in der Zweitlinie angeboten werden. Eine individuelle Kostenerstattungsanfrage sollte bei fehlender Zulassung erfolgen.

7.17	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit PMBL, die in ihrer Erstlinie noch keine Bestrahlung erhalten haben, sollten bei lokalisiertem Rezidiv eine zusätzliche Bestrahlung erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei Patient*innen mit lokalem Rezidiv/Refraktarität, die in der Erstlinie nicht bestrahlt wurden, erfolgt eine Bestrahlung. Dabei wird eine Bestrahlung erst nach erfolgter Hochdosischemotherapie aufgrund der Pneumonitisgefahr favorisiert [392].

7.3.4. Therapie des (mediastinalen) Grauzonen Lymphoms

7.18	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patient*innen mit Erstdiagnose und/oder Rezidiv eines Grauzonenlymphom sollten alle Therapieoptionen, die sich durch die verschiedenen Anteile ergeben, in die Therapieentscheidung (idealerweise im Tumorboard) einbezogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Das (mediastinale) Grauzonen-Lymphom (GL) vereint histologische, biologische und klinische Eigenschaften des PMBL, des DLBCL und des klassischen Hodgkin Lymphoms [342]. Dabei wird ein primär mediastinales (MGL) vom nicht-mediastinalen GL (NMGL) unterschieden. Während das MGL wie das PMBL primär junge Erwachsene betrifft, tritt das NMGL häufig bei älteren Patient*innen in fortgeschritteneren Stadien auf [401]. Anders als beim PMBL betreffen MGL häufiger das männliche Geschlecht [402][381].

Biologisch leiten sich GL wie das PMBL und Hodgkin Lymphom von der thymischen B-Zelle ab. Genetische Analysen untermauern vor allem eine enge Verwandtschaft zwischen MGL, PMBL und Hodgkin Lymphom [403][404]. Das GL zeichnet sich durch einen aggressiveren klinischen Verlauf als das PMBL oder das klassische Hodgkin Lymphom aus [405].

Aufgrund der Seltenheit der Entität und der schwierigen Diagnostik gibt es bisher kein etabliertes einheitliches Behandlungsschema. In einer kleinen prospektiven Studie wurden 24 MGL-Patient*innen mit DA-EPOCH behandelt und zeigten ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 74% [405]. In einer retrospektiven multizentrischen Analyse von 112 GL-Patient*innen zeigten sich signifikant bessere Überlebensraten nach einer R-CHOP-basierter Chemotherapie (R-CHOP oder DA-EPOCH-R) im Vergleich zu einer Therapie mit R-ACVBP [401]. Außerhalb von klinischen Studien wird daher das gleiche Vorgehen wie beim PMBL mittels R-CHOP-basierter Immunchemotherapie und ggf. anschließender Bestrahlung empfohlen. Der Stellenwert einer Radiatio ist nicht systematisch untersucht. Biologisch informierte Therapiekonzepte werden in weiteren Studien exploriert.

7.3.5. Nachsorge/Früherkennung von Organtoxizitäten

7.19	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patientinnen mit PMBL und thorakaler Bestrahlung ≥ 10 Gy vor Vollendung des 30. Lebensjahres sollte acht Jahre nach der Bestrahlung ein jährliches Mammakarzinom-Screening beginnen. <i>CAVE: Das Magnetresonanztomographie-Screening ist unabhängig vom Lebensalter und das Mammographie-Screening ist vor dem 50. und nach dem 69. Lebensjahr nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</i>
	Konsens

Hintergrund:

Frauen unterhalb von 30 Jahren haben nach mediastinaler Bestrahlung ein zur Größe des den Brustbereich betreffenden Bestrahlungsfeldes proportional erhöhtes Brustkrebsrisiko [407][408][411][412]. Das Risiko einer Strahlentherapie assoziierten Brustkrebserkrankung steigt dabei circa acht Jahre nach der Bestrahlung über dem Brustkrebsrisiko über das der Allgemeinbevölkerung an [406][415]

Spezifische Empfehlungen zur modifizierten Nachsorge bei PMBL Patientinnen bestehen aktuell nicht, basierend auf Studien zur Nachsorge beim Hodgkin Lymphom empfiehlt die AWMF S3 Leitlinie jedoch Frauen, die bei Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms < 30 Jahre alt waren und im Thoraxbereich bestrahlt wurden, ab 8 Jahren nach Therapie die Teilnahme an intensivierten Früherkennungsuntersuchungen in spezialisierten Zentren [409][410][413][414]. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eine Kassenleistung. Ähnlich empfiehlt die American Cancer Society jährliche Brust MRT zusätzlich zu Mammographien und klinischen Brustuntersuchungen mit Beginn des 30. Lebensjahres bei diesen Frauen.

7.4. Extranodale Lymphome

Rüdiger Liersch, Björn Chapuy, Hannes Treiber

Extranodale DLBCL

Die meisten Non-Hodgkin-Lymphome entstehen in den Lymphknoten, aber ein 40% Anteil entwickelt sich in extranodalen Gewebe und stellen dabei klinisch eine besondere Entität mit spezifischen molekularen Eigenschaften dar [417]. Im Bereich der extranodalen Lymphome ist der Gastrointestinaltrakt mit 30-50% am häufigsten befallen, am stärksten involviert ist dabei der Magen [416][416][418]. In diesem Kapitel werden wir ergänzend zu den anderen Subgruppen (siehe weitere Themen in [Kapitel 7](#)) und den kutanen Non-Hodgkin-Lymphomen (siehe [S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome](#)) auf die weiteren häufigsten Lokalisationen eingehen - Gastrointestinaltrakt, Brust, Knochen und disseminiertes Lymphom vom Bein-Typ.

7.20	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Extranodale DLBCL sollen von einer Organbeteiligung bei nodalen DLBCL abgegrenzt werden.
	Starker Konsens
7.21	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei disseminiertem Befall soll eine Therapie entsprechend des fortgeschrittenen nodalen DLBCL durchgeführt werden.
	Starker Konsens

7.4.1. Primär testikuläre Lymphome

Hannes Treiber, Björn Chapuy

Das primäre testikuläre Lymphom (PTL) ist ein seltenes, primär extranodales Non-Hodgkin-Lymphom und der häufigste Hodentumor bei Männern >60 Jahren [419]. Histologisch handelt es sich in der Mehrheit der Fälle um DLBCLs, die wiederum zumeist dem ABC-Subtyp (Einteilung nach Microarray und/oder Immunhistochemie) entsprechen [420][421]. Genetisch sind sie durch rekurrente und gleichzeitig auftretende *MYD88L265P* und *CD79B*-Mutationen sowie Amplifikationen von *18q21.33/BCL2* und *9p24.1/PD-L1/PD-L1* und frequenten Verlusten von *9p21.3/CDKN2A* gekennzeichnet [27], was in einer Aktivierung der B-Zell-Rezeptor- und Toll-like-Rezeptor-Signalwegen, einer Deregulation des Zellzyklus und in einem Schutz vor Apoptose sowie in einer effizienten Immunevasion resultiert. PTLs weisen damit Ähnlichkeiten mit primär zerebralen Lymphomen (PZNSL) und den genetisch definierten C5/MCD-DLBCLs auf, die durch eine schlechte Prognose und extranodalen Tropismus gekennzeichnet sind [27][28][26][338]

7.4.1.1. Staging, Diagnostik und Therapie

7.22	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zum initialen Staging sollte (auch bei Durchführung eines PET/CT) eine Ultraschalluntersuchung beider Hoden zur Detektion eines bilateralen Befalls erfolgen.
	Starker Konsens

7.23	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Stadieneinteilung soll analog nodaler Lymphome erfolgen, der isolierte Befall beider Hoden jedoch als limitiertes (und nicht als fortgeschrittenes) Stadium gewertet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Stadieneinteilung erfolgt wie bei systemischen DLBCLs nach Ann-Arbor. Eine Ausnahme bildet jedoch der isolierte Befall beider Hoden: statistisch zeigt sich kein prognostischer Unterschied zwischen PTL der Stadien I und II mit uni- oder bilateralem Hodenbefall, während Patienten mit unilateralem Hodenbefall im Rahmen eines Stadium-IV-DLBCs eine signifikant schlechtere Prognose aufweisen [422]. Entsprechend sollte der isolierte bilaterale Hodenbefall als lokalisiertes Stadium und nicht als Stadium IV gewertet werden. Ein ZNS-Befall ist bei PTL häufig, daher erfolgt bereits beim initialen Staging eine Liquoruntersuchung.

7.4.1.2. Prognose

Eine Hodenbeteiligung ist prognostisch sowohl historisch als auch in der Rituximab-Ära ungünstig [426][429], passend zum Überwiegen des mit einer ungünstigen

Prognose assoziiertemassoziertem ABC- bzw. C5/MCD-DLBCL-Subtyps. Zusätzlich sind insbesondere Rezidive, die auch spät auftreten können [423][425], ein klinisches Problem. Daten aus der Prä-Rituximab-Zeit zeigten ein hohes Rückfallrisiko insbesondere im kontralateralen Hoden und ZNS (41 % der Rückfälle gegenüber anderen Lokalisationen) [427]. Diese Daten wurden in unabhängigen Serien bestätigt: sowohl der kontralaterale Hoden als auch das ZNS waren die häufigsten Lokalisationen eines Rezidivs in einer Serie von 25 Patienten [425]; in einer weiteren retrospektiven Analyse von 41 Patienten zeigte sich eine 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ZNS-Rezidiv von 34 %, für ein Rezidiv im kontralateralen Hoden 21 % [428]. Während beim nodalen DLBCL eine Reduktion der Inzidenz von ZNS-Rezidiven durch den Einsatz von Rituximab erreicht werden konnte [199], konnte dieser Effekt beim PTL nicht gezeigt werden [424].

7.4.1.3. Systemtherapie und Rolle der ZNS-Prophylaxe

7.24	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Nachweis eines primär testikulären DLBCL sollte eine Orchiektomie des befallenen Hodens erfolgen.
	Starker Konsens

7.25	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Beim primär testikulären DLBCL soll eine Immun-Chemotherapie analog nodaler DLBCL verabreicht werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Zur Adressierung der häufigen Hoden- und ZNS-Rezidive wurde die konsolidierende Radiatio sowie eine ZNS-gerichtete Prophylaxe in (zumeist retrospektiven) Studien untersucht. Drei prospektive Studien wurden durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse einer prospektiven Studie für Stadium-I/II-DLBCL identifizierte 16 Patienten mit PTL, die 3 Zyklen von CHOP-verwandten Protokollen sowie eine ausgedehnte lokale Radiatio und eine ZNS-Prophylaxe mit intrathekaler Chemotherapie und ZNS-Bestrahlung erhielten. Es traten unter anderem jeweils ein Rezidiv im kontralateralen Hoden und eines im ZNS auf; nach einem medianen Follow-up von 73,5 Monaten betrug das Gesamtüberleben 65 % [431]. Eine prospektive Phase-II-Studie aus Mexiko an 34 Patienten mit lokalisiertem PTL untersuchte eine Kombination aus Chemotherapie (Cyclophosphamid, Vincristin, Epirubicin, Prednisolon, Bleomycin), Hodenbestrahlung

und intravenöser ZNS-Prophylaxe mit HD-MTX (6g/m²). Während der ZNS-Prophylaxe starben zwei Patienten an septischen Komplikationen, das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug in dieser Studie 30 % [430]. In einer internationalen prospektiven Phase-II-Studie (IELSG-10) wurden 53 Patienten mit PTL Stadium I-II mit 6x R-CHOP-21, 4x intrathekalem MTX sowie Bestrahlung des kontralateralen Hodens oder des involved fields behandelt. 52 Patienten (98 %) erreichten hiermit eine CR, das 5-Jahres-Überleben betrug 85%. Es traten keine Rezidive im kontralateralen Hoden, jedoch 3 im ZNS auf [433]. Diese Studie definierte daher den aktuellen Therapiestandard.

In einer retrospektiven Analyse an 373 Patienten, führte das Erhalten von 6 oder mehr Zyklen einer Chemotherapie zu einem besseren 10-Jahres-Überleben (44 % vs. 19 %, p=0,03) als weniger als 6 Zyklen [429]. Konkordant zeigte sich ein positiver Trend bei Behandlung mit 6 Zyklen Chemotherapie im Vergleich zu 4 Zyklen (p=0,05) in einer weiteren retrospektiven Analyse [432]. Eine Reduktion der Chemotherapie auf 4 Zyklen R-CHOP bei Patienten <60 Jahre mit Stadium-I-DLBCLs ohne weitere Risikofaktoren (aalPI=0) zeigte in der FLYER-Studie gleichwertige onkologische Ergebnisse bei verminderter Toxizität [55]. In dieser Studie waren 11 Patienten mit PTL erhalten, die jeweils zusätzlich eine intrathekale Prophylaxe sowie eine Hodenbestrahlung erhielten. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der Diskordanz zu den o.g. Studien, die einen Vorteil von >4 Zyklen Chemotherapie für PTL-Patienten zeigten, kann dieses Vorgehen aktuell nicht allgemein empfohlen werden.

7.26	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine ZNS-gerichtete Prophylaxe kann beim primär testikulären DLBCL angeboten werden.
	Konsens

Hintergrund:

Die Datenlage zur ZNS-Prophylaxe beim DLBCL ist derzeit nicht abschließend untersucht. Prinzipiell kann eine intrathekal oder intravenös verabreicht Prophylaxe erfolgen. Eine große Metaanalyse zeigte zuletzt die fehlende Effizienz der intrathekalen Prophylaxe und sollte daher nicht mehr angewandt werden [435]. Drei retrospektive Arbeiten bewerteten zuletzt auch die intravenöse Prophylaxe mit HD-MTX kritisch [434][203] [436]. Aufgrund der kontroversen Datenlage bleibt eine abschließende Bewertung unmöglich und eine ZNS-Prophylaxe beim PTL kann durchgeführt werden. Siehe hierzu auch die Empfehlungen zur ZNS-Prophylaxe in [Kapitel 6.1](#).

7.4.1.4. Die Rolle der Strahlentherapie

7.27	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Abschluss der Systemtherapie sollte bei Patienten mit primär testikulären DLBCL eine prophylaktische Bestrahlung des kontralateralen Hodens erfolgen. Sofern der befallene Hoden nicht orchiectomiert wurde, sollte er in das Strahlenfeld einbezogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Hinzunahme der Hoden-Bestrahlung zur Chemotherapie bei 20 Patienten führte zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle [437]. Dies wurde in einer retrospektiven Analyse bestätigt [429]. In einer retrospektiven Analyse von 45 Patienten mit PTL konnte ebenfalls ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Hinzunahme einer involved-field-Bestrahlung zur Chemotherapie nach Orchiektomie gezeigt werden ($p=0,02$) [432]. Eine Alternative zur prophylaktischen Radiatio stellt die bilaterale Orchiektomie dar.

7.4.1.5.**Nachsorge**

Die Nachsorge erfolgt entsprechend nodaler DLBCL. Nach Chemotherapie und Hoden-Bestrahlung besteht jedoch ein Risiko für Infertilität und Hypogonadismus. Patienten mit PTL sollen hierüber aufgeklärt und diese Nebenwirkungen in der Nachsorge beachtet werden.

7.28	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die möglichen Nebenwirkungen Infertilität und Hypogonadismus nach Systemtherapie und testikulärer Radiatio sollen in der Nachsorge beachtet werden.
	Starker Konsens

7.4.2.**Gastrointestinale Lymphome**

Die Definition des primär gastrointestinalen Lymphoms basiert zum einen auf dem klinischen Erscheinungsbild - denn nach Lewin et al. sind primäre gastrointestinale NHL dadurch definiert, dass ihre Läsionen oder die durch sie verursachte Symptomatik zur Diagnose führen [439]. Die Ausdehnungsdiagnostik beinhaltet die klassischen Untersuchungsverfahren, die bei den nodalen Lymphomen notwendig sind. Zusätzlich erfolgen bei Befall des Magens und des oberen Dünndarms weitere spezifische Untersuchungen. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Klassifikation von Musshoff, einer Modifikation der Stadieneinteilung von Ann Arbor mit Ergänzungen im Stadium I von Radaszkiewicz [440][441]. Innerhalb des Stadiums II ist die publizierte Trennung zwischen Stadium II1 und II2 prognostisch [438].

7.29	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Lymphomen des GI-Traktes sollten zusätzlich zur Standarddiagnostik weitere Untersuchungen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsien aus Läsion und allen Magenabschnitten einschließlich Duodenum (Nachweis von niedrigmalignen Anteilen und Helicobacter aus unauffälliger Schleimhaut!). • Endoskopischer Ultraschall: Beurteilung der Eindringtiefe und perigastrischer Lymphknoten. • Ileo-Kolo-Proktoskopie mit Stufenbiopsien einschließlich terminalem Ileum.
	Starker Konsens

7.30	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die primäre Operation soll lediglich in Notfällen wie Perforation oder bei konservativ nicht beherrschbarer Blutung durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die einzelnen Lokalisationen im GI-Trakt unterschieden sich sowohl in ihrer klinischen Präsentation als auch in der Varianz der histologischen Subgruppen. Außerdem scheinen sie klinisch relevant zu sein. Intestinale NHL sind demgegenüber eher selten (ca. 20%). Hierbei ist zu beachten, dass gastrointestinale Lymphome auch simultan in mehreren Abschnitten des Gastrointestinaltraktes vorliegen können (ca. 5-7%) [438]. Bei den gastrointestinalen Lymphomen, insbesondere bei Befall des Magens im Stadium I und II, galt in der Vergangenheit die Operation als Therapie der Wahl [443][444]. Jedoch kann nun nach mehreren prospektiven Studien, mit zum Teil über 500 randomisierten Patient*innen, dieses primäre Vorgehen nicht mehr empfohlen werden [430][442][445][446]. In einem nicht-randomisierten Vergleich fand sich im Rahmen der Münsteraner Studie GIT NHL 01/92 kein Unterschied in den Überlebensraten zwischen operierten und konservativ behandelten Patient*innen [445]. Daten der Nachfolgestudie GIT NHL 02/96 bestätigen dieses Ergebnis [446].

7.31	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Systemtherapie des gastrointestinalen DLBCL ohne indolente Komponente soll analog DLBCL, NOS erfolgen.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreie Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens
7.32	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit einem lokalisierten gastrointestinalen DLBCL mit indolenter Komponente sollte im Anschluss an die Systemtherapie bei kurativem Therapieansatz eine Bestrahlung der betroffenen Stelle angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Im Hinblick auch auf die besondere Pathogenese der Erkrankung, Assoziation mit *Helicobacter pylori* und im Rahmen eines transformierten Marginalzonenlymphoms ist es von großer Bedeutung das ein ausführliches „Mapping“ durchgeführt wird. Unabhängig vom pathologischen Bild müssen Histologien aus jedem Teil des Magens (vom Antrum bis Pylorus) untersucht werden, da eine besondere Eigenschaft dieses Lymphoms ein intraepitheliales Wachstum ist. In ca. 1/3 der Fälle liegt neben der aggressiven auch eine indolente Komponente vor [438], hierbei ist die histologische Klassifikation für GI-NHL nach Isaacson zu beachten [447].

Bei den aggressiven Magen-Lymphomen sollte im Stadium I und II eine Poly-Chemotherapie (CHOP-Protokoll) durchgeführt werden. Die Behandlung besteht aus sechs Zyklen. Wichtig ist dabei, dass aufgrund der besonderen B-NHL-Histologie mit kleinzelligen „indolenten“ Anteilen die Strahlentherapie eine zusätzliche kurative Komponente ist. Diese morphologische Komponente ist in ca. einem Drittel der aggressiven GI-Lymphomen parallel vorhanden [447]. Das kombinierte Therapieverfahren von R-CHOP (4xR-CHOP) und Radiatio, wie bei den nodalen Lymphomen, führt in lokalisierten Stadien zu 80% kompletten Remissionen und einem 3-Jahres-Überleben von 95%. 6 Zyklen R-CHOP ohne Radiatio erreichte 91% [448][450]. In einer weiteren retrospektiven Analyse zeigte sich bei aggressiven Lymphomen des Magens mit einer Nachbeobachtung über 9 Jahre kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit einer durchgeführten Radiotherapie [448]. Bei kleinen Zahlen von Patient*innen zeigte sich eine lokal verbesserte komplette Remissionsrate, welche in einer weiteren Analyse mit 120 koreanischen Patient*innen und R-CHOP-Therapie durch fehlende lokale Kontrolle bestätigt werden konnte [449].

7.33	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unabhängig vom Nachweis von <i>Helicobacter pylori</i> sollte bei gastralen/duodenalen DLBCL in lokalisierten Stadien eine Eradikationstherapie erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Ein weiterer mittlerweile akzeptierter Konsens ist, dass bei H.p.-Positivität unabhängig von der geplanten onkologischen Therapie eine Keimeradikation indiziert ist. Neben kasuistischen Mitteilungen im Stadium I bis III [452] konnte die multizentrische Phase-II-Studie HG-L1 zeigen, dass aggressive Lymphome im niedrigen Stadium ohne besondere Risikofaktoren (Blutung, systemische Symptome, Ulzera) mit 69% (11 von 16 Patient*innen) Ansprechrate mit Keimeradikation behandelt werden konnten [451]. Eine H.p.-Negativität in der pathologischen Analyse sollte serologische bestätigt werden, jedoch empfiehlt es sich unabhängig davon eine Eradikation durchzuführen. In einzelnen Fallberichten konnten gute Ansprechraten berichtet werden [453].

7.34	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zusätzlich zur allgemeinen Nachsorge sollten bei gastrointestinalen Lymphomen viertel- bis halbjährliche endoskopische Untersuchungen plus <i>Helicobacter pylori</i> -Diagnostik durchgeführt werden, die Abstände können nach 2 Jahren verlängert werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Es werden viertel- bis halbjährliche endoskopische Kontrollen empfohlen einschließlich der bei nodalen Lymphomen üblichen Untersuchungen. Die Abstände können nach 2 Jahren verlängert werden. Vereinzelt wurden Rezidive nach > 4 (aggressive NHL) bzw. > 8 Jahren (indolente NHL) beobachtet [445][446].

7.4.3. Lymphome des Knochens

7.35	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Rahmen des Stagings sollte zusätzlich zum PET/CT ein MRT der knöchernen Läsion erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Beim knöchernen Befall durch ein DLBCL werden primäre und sekundäre Lymphome des Knochens unterschieden. Bei primären Knochenlymphomen steht der knöcherne Befall im Vordergrund, d.h. es handelt sich um eine knöcherne Läsion mit oder ohne Beteiligung regionaler Lymphknoten oder aber um eine multifokale, exklusiv knöcherne Manifestation. Letztere wird auch polyostotisches Lymphom genannt [264].

Sekundäre Knochenlymphome bezeichnen die knöcherne Mitbeteiligung im Rahmen einer disseminierten Lymphomerkkrankung [454]. Die Infiltration des benachbarten Knochens durch Lymphome, die nodal oder extranodal entstanden sind, wird ebenfalls als sekundäres Knochenlymphom aufgefasst. Die Unterscheidung ist in diesen Fällen, insbesondere bei Lymphomen der Wirbelsäule oder der paranasalen Sinus, oft schwierig [454]. Die IELSG hat ein Staging-System zur Klassifikation von Knochenlymphomen vorgelegt, wobei eine solitäre knöcherne Läsion ein Stadium IE, die zusätzliche Beteiligung von regionalen Lymphknoten ein Stadium IIE, das polyostotische Lymphom ein Stadium IVE und die knöcherne Mitbeteiligung im Rahmen einer disseminierten systemischen Lymphomerkkrankung als Stadium IV aufgefasst wird [454]. Dieses Staging-System trennt 4 distinkte prognostische Gruppen. Zum Staging sollte zusätzlich zum initialen PET/CT ein MRT der knöchernen Läsion erfolgen.

7.36	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine ZNS-gerichtete Erweiterung der Diagnostik um MRT sowie Liquorpunktion kann in Fällen eines engen anatomischen Bezugs zum ZNS erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Das primäre Knochenlymphom weist nach aktuellem Kenntnisstand kein hohes Risiko für eine Beteiligung des ZNS auf. Von 161 Patient*innen mit primärem Knochenlymphom in der IELSG-14-Studie (Stadium IE und IIE) erlitten 4 (2,5 %) einen Progress im ZNS, wobei alle Patient*innen einen Befall der Beckenknochen aufwiesen und eine Meningeosis lymphomatosa entwickelten [255]. Von 32 Patient*innen mit polyostotischen Lymphomen kam es bei 2 Patient*innen mit Befall von Schädel und Wirbelsäule zu ZNS-Rezidiven [264]. Auf dieser Grundlage kann ein gezieltes Staging des ZNS mit Liquoruntersuchung und MRT bei Patient*innen mit ZNS-naher Beteiligung durchgeführt werden.

7.37	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit primärem DLBCL des Knochens sollen eine Immunchemotherapie analog nodaler DLBCL, NOS erhalten.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Besonderheiten im Management von Patient*innen mit Knochen-DLBCLs betreffen insbesondere den Stellenwert der Chirurgie und der Bestrahlung. Eine reine operative

Lymphomsanierung sollte nicht angestrebt werden, die Operation dient vor allem der Diagnosesicherung sowie der Behandlung von Komplikationen (s.u.). Analog systemischer DLBCL sollte eine kurativ intendierte Immun-Chemotherapie mit R-CHOP durchgeführt werden.

7.38	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei ossärem Befall im Staging-PET/CT sollte ein End-of-Treatment-PET/CT (nach Systemtherapie) durchgeführt werden und Restmanifestationen mit einem Deauville-Score von 4 oder 5 sollten bestrahlt werden.</p> <p><i>CAVE: Die PET-Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</i></p> <p>Wenn kein End-of-Treatment-PET/CT durchgeführt wird, können ossäre Manifestationen nachbestrahlt werden.</p>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Der Stellenwert der Bestrahlung ist kontrovers. Eine Auswertung von 82 Patient*innen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center, größtenteils aus der Prä-Rituximab-Ära, zeigte eine Prognoseverbesserung durch eine kombinierte Radiochemotherapie [455]. Dies konnte in einer Auswertung aus British Columbia für Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung nicht gezeigt werden (10-Jahres-Überleben für Chemotherapie: 56 % vs. 25 % bei kombinierter Therapie). Eine gepoolte Analyse mehrerer deutscher Studien der DSHNHL konnte ein signifikant besseres event-freies Überleben bei zusätzlicher Radiotherapie von knöchernem Befall und einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben ($P=0,111$) zeigen [257]. Die Analyse von 161 Patient*innen mit primärem Knochen-Lymphom in der IELSG-14 -Studie konnte jedoch kein besseres Gesamtüberleben durch die konsolidierende Radiatio zeigen [255]. Demgegenüber zeigte sich bei polyostotischen Lymphomen eine Verbesserung der Prognose durch konsolidierende Radiatio (5-Jahres-Überleben: 83 % vs. 55 %, $P = 0,003$) [264]. Eine Auswertung der SEER-Datenbank von 1320 Patient*innen mit Knochen-DLBCL konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für die zusätzliche Radiotherapie bei Patient*innen mit Stadium I und II zeigen, jedoch nicht bei Stadium III und IV [256]. Daten zur PET-gesteuerten konsolidierenden Strahlentherapie bei 723 Patient*innen mit fortgeschrittenem DLBCL aus British Columbia legen nahe, dass die Nachbestrahlung PET-positiver Reste die Prognose dieser Patient*innen der Prognose PET-negativer Patient*innen angleicht; in dieser Studie waren 142 Patient*innen mit knöchernem Befall enthalten [241]. Vor diesem Hintergrund erfolgt eine konsolidierende Radiotherapie bei Patient*innen mit Knochen-DLBCL.

7.39	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei pathologischen Frakturen sollte eine primäre operative Versorgung nur durchgeführt werden, wenn Verzögerungen der Systemtherapie vermieden werden können oder klinische Notwendigkeit besteht, etwa ein drohender Querschnitt.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Pathologische Frakturen treten in 10-20 % der Fälle auf. In einer systematischen Analyse von 78 Patient*innen mit Knochen-Lymphom und mit pathologischer Fraktur und 295 Patient*innen mit Knochen-Lymphom ohne Fraktur zeigte sich eine Verschlechterung der Prognose bei Auftreten der Fraktur (5-Jahres-Überleben 68 % vs. 54 %). Initiale operative Stabilisierung der Fraktur verbesserte die Prognose nicht, eine initiale Radiotherapie gefolgt von Chemotherapie zeigte schlechtere Ergebnisse als eine initiale Chemotherapie gefolgt von Radiotherapie (5-Jahres-Überleben 22 vs. 64 %) [456]. Dies zeigte sich auch für PBoL-Patient*innen ohne Frakturen in der IELSG-14 -Studie, die eine signifikant bessere Prognose bei Patient*innen, die primär chemotherapiert wurden, im Vergleich zu Patient*innen, die primär radiotherapiert wurden (5-Jahres-Überleben: 84% vs. 48%) zeigte. Auch eine nachgeschaltete Chemotherapie konnte diesen Unterschied nicht nivellieren. Die operative Versorgung einer pathologischen Fraktur verbessert also das onkologische Ergebnis nicht. Sie dient der Schmerzkontrolle, Ermöglichung von Belastung, Vermeidung weiterer Komplikationen und verbessert damit die Lebensqualität. Sie wird jedoch nur durchgeführt, wenn eine Verzögerung der Chemotherapie vermieden werden kann, oder bei unabdingbarer klinischer Notwendigkeit wie zum Beispiel bei drohendem Querschnitt.

7.4.4. Lymphome der Brust

Das primäre DLBCL der Brust (Brust-DLBCL) stellt eine seltene extranodale Manifestation eines DLBCL dar, das 0,4 % der Brusttumoren und 2 % der extranodalen Lymphome ausmacht [457]. Im Gegensatz zu anderen extranodalen DLBCL ist das Brust-DLBCL nicht WHO-definiert, weist jedoch klinische Besonderheiten auf. Das Brust-DLBCL betrifft fast ausschließlich Frauen mit einer Häufung in der 6. Lebensdekade [458][459]). Als Brust-DLBCL werden aufgefasst (a) der ausschließliche Befall einer Brust, (b) der Befall einer Brust sowie der lokoregionären Lymphknoten sowie (c) der Befall beider Brüste durch ein DLBCL. Das Brust-Implantat-assoziierte anaplastische großzellige Lymphom ist ein T-Zell-Lymphom und hiervon abzugrenzen [342]. Zur Diagnosestellung erfolgt eine Biopsie.

Die Stadieneinteilung erfolgt analog der modifizierten Lugano-Kriterien [60]. Eine Besonderheit stellt der seltene synchrone Befall beider Brüste dar, der in der Literatur uneinheitlich aufgefasst wird. Berichtet werden hier aggressive Verläufe. Etwa bei 11 Patienten Befall ein 3-Jahres-PFS von 36% and OS von 46% bei einem ZNS-Rezidiv [459]. Vor diesem Hintergrund wird diese Situation wie eine disseminierte Erkrankung (Stadium IV) aufgefasst und behandelt.

7.40	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zusätzlich zur Ausbreitungsdiagnostik wie bei nodalen DLBCL sollte eine ZNS-gerichtete Diagnostik mittels cMRT sowie Liquordiagnostik erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Eine klinische Gemeinsamkeit von primären DLBCL der Brust mit dem primär testikulären Lymphom sowie dem DLBCL „leg type“ ist das erhöhte Risiko für einen Befall des zentralen Nervensystems (ZNS). Weitere Studien berichteten eine Rate von ZNS-Rezidiven von 5-16 Prozent [460][461][462][459][463]. Daher sollte initial eine erweiterte Ausbreitungsdiagnostik mittels cMRT sowie Liquordiagnostik erfolgen und im Verlauf bei klinischem Verdacht wiederholt werden.

7.41	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei primär extranodalen DLBCL der Mamma soll die Therapie analog nodalen DLBCL, NOS erfolgen.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreie s Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Brust-DLBCL werden behandelt wie DLBCL, NOS mit PET-adjustierter Bestrahlung.

7.42	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit primären DLBCL der Mamma sollten gemäß den Empfehlungen für Patient*innen mit hohem Risiko für einen ZNS-Befall dieser Leitlinie behandelt werden (s. Kapitel 7.5).
	Starker Konsens

Hintergrund:

Für Patient*innen mit Brust-DLBCL wurde sowohl vor als auch nach Einführung von Rituximab ein erhöhtes Risiko von ZNS-Rezidiven berichtet [466]. In einer prospektiven Phase-II-Studie an 33 Patient*innen kam es trotz intrathekaler Gabe von Methotrexat als ZNS-Prophylaxe zu vier ZNS-Rezidiven [465]. Dies passt zu Daten, die keine

Verminderung von ZNS-Rezidiven bei MTX-basierter Prophylaxe nachweisen [464][434]. Daher erfolgt bei Patient*innen mit PBL keine intrathekale MTX-Prophylaxe. Patient*innen mit Brust-DLBCL werden gemäß den Empfehlungen für Patient*innen mit ZNS-Befall dieser Leitlinie behandelt (s. [Kapitel 7.5](#)).

7.4.5. DLBCL vom Bein-Typ (Leg-type)

7.43	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Isolierte oder gruppierte Herde bei Patient*innen mit DLBCL vom Bein-Typ sollen analog nodaler DLBCL, NOS therapiert werden.
	Konsens

7.44	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Multiple Herde und eine generalisierte Erkrankung bei Patient*innen mit DLBCL vom Bein-Typ sollten mit R-CHOP analog DLBCL, NOS behandelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Für diese nach WHO eigenständige Lymphom-Entität existiert keine Leitliniensystematik, sondern lediglich Fallserien mit unterschiedlichen Therapieansätzen [473]. DLBCL vom Bein-Typ manifestieren sich typischerweise als dunkel-erythematöse bis livide Tumore, zum Teil mit hoher Wachstumsrate [471]. Sie können dabei solitär oder multiple an beiden Extremitäten oder generalisiert mit Befall von verschiedenen Organen [467][468][470][472]. Für Therapieempfehlungen in lokalisierten Stadien siehe [S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome](#). Im fortgeschrittenen Stadium werden DLBCL vom Bein-Typ mit R-CHOP behandelt. Die Prognose ist dabei insbesondere im Vergleich zu den nodalen Varianten mit nur 55% 5-Jahres-Überlebensrate deutlich reduziert [469].

7.4.6. Plasmoblastische Lymphome

Fabian Frontzek, Georg Lenz

7.4.6.1. Einleitung

Das plasmoblastische Lymphom (PBL) ist ein seltenes aggressives B-Zell Lymphom, das in der WHO Klassifikation 2017 eine eigene Entität repräsentiert [475][474]. Charakteristisch ist eine plasmablastische/ immunoblastische Morphologie mit einem plasmazytisch differenzierten Immunphänotyp und einem hohen Proliferationsindex [474]. Klassischerweise werden B-Zell Marker wie CD19, CD20 oder PAX5 nur schwach oder gar nicht von den Lymphomzellen exprimiert, wohingegen Plasmazellmarker wie Blimp1, IRF4 stark exprimiert werden [476][477]. In etwa zwei Dritteln aller Fälle weisen die Lymphomzellen eine EBV-Infektion auf [478]. In bis zu 50% der Fälle kann eine MYC-Translokation, meist zum Schwerketten-Immunglobulin-Gen IgH, detektiert werden [477]. Aufgrund der Seltenheit des PBL waren Erkenntnisse zur molekularen Pathogenese weitgehend unbekannt [479]. Kürzlich konnten zwei umfassende molekulare Charakterisierungen rekurrente genetische Alterationen des RAS-RAF-, JAK-STAT-, NOTCH- und IRF4-Signalweges beschreiben [480][483].

Klinisch betrifft das PBL häufig immunsupprimierte Patient*innen, meist im Rahmen einer HIV-Infektion, aber auch im Rahmen von Organtransplantationen oder Autoimmunerkrankungen [478][481]. Das PBL kann seltener auch immunkompetente Patient*innen betreffen [482]. Typisch ist ein extranodaler Befall mit häufiger Primärmanifestation in der Mundhöhle [478][481]. Die Prognose kann mittels des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden [481][483].

Das PBL zeichnet sich insgesamt durch einen sehr aggressiven klinischen Verlauf mit ungünstigen Gesamtüberleben aus. In retrospektiven Analysen betrug das mediane Gesamtüberleben weniger als 2 Jahre [357][478][482].

7.4.6.2. Erstlinientherapie

7.45	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit PBL sollen mit einer CHOP-basierten Therapie behandelt werden.
	Konsens

Hintergrund:

Insgesamt liegen aufgrund der Seltenheit des PBL keine Daten aus randomisierten prospektiven Studien vor. In retrospektiven Analysen zeigten sich allerdings sehr ungünstige Überlebensraten nach einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema [478][481]. Daher werden international intensivere Behandlungsregime wie etwa DA-EPOCH, CODOX-M/IVAC (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Methotrexat/Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin) [485] oder hyperCVAD (hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason alternierend mit Methotrexat und Cytarabin) [484] empfohlen, auch wenn die Ergebnisse aus Single-Center-Analysen stammen und retrospektive Analysen die Überlegenheit von intensiveren Chemotherapieregimen teilweise auch nicht belegen [481][486]. Der Stellenwert einer konsolidierenden autologen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie ist nicht systematisch untersucht. In kleinen retrospektiven Fallserien zeigte sich ein möglicher Benefit für eine konsolidierende autologe Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission [487][488][489]. Einzelne Fallberichte beschreiben vielversprechende Überlebensdaten nach DA-EPOCH in Kombination mit Bortezomib [490][491].

Bei Patient*innen mit HIV-Infektion wird analog zu Patient*innen mit anderen AIDS-definierenden Lymphomen eine anti-retrovirale Therapie (cART) simultan zur Chemotherapie durchgeführt (s. [Kapitel 7.2](#)).

7.4.6.3. Therapie im Rezidiv/Refraktärität

Die Prognose bei refraktären und rezidivierten PBL ist insgesamt sehr ungünstig [482][486]. Die Behandlung außerhalb klinischer Studien entspricht der des r/r DLBCLs. In der Literatur gibt es aktuell keine Berichte zum Stellenwert einer allogenen Stammzelltransplantation.

7.4.7. Follikuläres Lymphom Grad 3B und primär transformierte folliculäre Lymphome

Wolfram Klapper, Birte Friedrichs

7.4.7.1. Einleitung

Folliculäre Lymphome Grad 3B machen nur etwa 5% aller folliculären Lymphome aus [497]. Sie unterscheiden sich histologisch in ihrer zytologischen Differenzierung (ausschließlich Zentroblasten) von Folliculären Lymphomen Grad 1, 2 und 3A (Zentroblasten und Zentrozyten) während das Wachstumsmuster bei folliculären Lymphomen aller Grade gleichartig sein kann (folliculär).

Desweiteren zu unterscheiden sind folliculäre Lymphome mit primärer Transformation, d.h. Nachweis eines Anteils eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms neben Anteilen eines folliculären Lymphoms Grad 1-3A, von sekundär transformierten Lymphomen. Bei Letzteren liegt initial ein folliculäres Lymphom Grad 1 bis 3A vor und im Laufe - sowohl nach als auch ohne Therapie des folliculären Lymphoms - tritt eine Transformation in ein aggressives Lymphom, in der Regel in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom ein. Die Rate an histologischen Transformationen beträgt etwa 1-3 % pro Jahr [493] [496] [495][492]. Frühere Studien zeigten eine deutlich schlechtere Prognose für Patient*innen mit transformierten folliculären Lymphomen mit einem medianen Gesamtüberleben zwischen 1 bis 2 Jahren [494], während sich durch den Einsatz von Rituximab die Prognose verbessern lies. Dabei scheint der Zeitpunkt der Transformation eine prognostische Rolle zu spielen [493].

Für weitere Informationen zu folliculären Lymphomen siehe auch [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom](#).

7.4.7.2. Diagnostik

Für Informationen zur referenzpathologischen Begutachtung aggressiver B-Zell-Lymphome siehe [Kapitel 4.2.2](#).

Bisher stehen keine immunphänotypischen oder molekularen Marker zur Verfügung, die ein folliculäres Lymphom Grad 3B von Folliculären Lymphomen Grad 1, 2 oder 3A auf der einen Seite und DLBCL auf der anderen Seite ermöglichen. Durch die histologische Definition unterliegen die Diagnosen folliculärer Lymphome Grad 3B einer besonders hohen beobachterabhängigen Variabilität [501]. Aufgrund der Seltenheit Folliculärer Lymphome Grad 3B stehen wenige molekulare Studien zur Verfügung. Die bekannten Daten zum Immunphänotyp und chromosomalen Translokationen zeigen mehr Ähnlichkeit folliculärer Lymphome Grad 3B mit DLBCL als mit folliculären Lymphomen Grad 1 oder 2, wobei folliculäre Lymphome Grad 3A eine Zwischenstellung einnehmen [499]

Die Diagnose einer Transformation eines folliculären Lymphoms erfolgt klinisch und/oder histologisch. Histologisch ist eine Transformation durch fehlender Nachweis Zentrozyten und einem diffusen Wachstum definiert. Eine hohe Zellproliferation (Ki67) oder der Nachweis einer MYC-Translokation bzw. eines „double-hit“ alleine reicht nicht aus, eine Transformation anzunehmen [500][502]. Im diagnostischen Alltag sind Konstellationen bei denen eine Transformation fälschlich angenommen (überdiagnostiziert) wird: diffuses Wachstum, ausgedehnte Nekrosen, MYC-Translokationen bzw. „Double-hit“, hoher Ki67-Wert bei noch erhaltener Differenzierung in Zentrozyten. Unterdiagnostiziert wird eine Transformation wird histologisch vor allem aufgrund kleiner Biopsien (Stanzbiopsien) [18].

Klinische Hinweise auf eine mögliche Transformation sind einer erhöhte Serum-LDH, rasche Kinetik der Lymphadenopathie, neu aufgetretene extranodale Manifestationen sowie Zunahme der B-Symptomatik [498].

7.4.7.3. Therapie

7.46	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen wie Patient*innen mit einem de novo DLBCL behandelt werden. Vor dem regelhaften Einsatz von Rituximab hatten Patient*innen mit folliculärem Lymphom Grad 3B, die als Erstlinientherapie ein Anthrazyklin erhielten, in einer kleinen retrospektiven Analyse ein signifikant längeres Überleben als Patient*innen, bei denen kein Anthrazyklin eingesetzt worden war [497]. In einer post-hoc Analyse mehrerer Studien zeigten die wenigen untersuchten Patient*innen mit folliculärem Lymphom Grad 3B nach einer Therapie mit R-CHOP ein 5 Jahres progressionsfreies Überleben von ca. 70 %, bei allerdings sehr kleiner Fallzahl in dieser Studie [501].

7.47	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patient*innen, bei denen bei Erstdiagnose des folliculären Lymphoms gleichzeitig ein diffuses großzelliges B Zell Lymphom diagnostiziert wird (primär transformiertes folliculäres Lymphom bzw. sekundär simultanes DLBCL), sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Frühere Studien zeigten eine deutlich schlechtere Prognose für Patient*innen mit transformierten follikulären Lymphomen mit einem medianen Gesamtüberleben zwischen 1 bis 2 Jahren [494]. Durch den Einsatz von Rituximab hat sich die Prognose deutlich verbessert. In der Studie von Link et al lag das 5-Jahres-Überleben nach Rituximab-haltiger Chemotherapie bei über 70% [493]. Insbesondere für Patient*innen mit primärer Transformation und Patient*innen mit vorbekannten follikulären Lymphomen ohne Vortherapie wird eine Therapie mit R-CHOP als Standard empfohlen. In verschiedenen Kohortenstudien hatten Patient*innen mit einer primären Transformation nach einer Therapie mit R-CHOP kein signifikant schlechteres Therapieansprechen und Überlebenszeiten als Patient*innen mit de novo DLBCL [503][504][496]. Die Frage des Stellenwertes einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation für Patient*innen mit transformierten follikulären Lymphomen bei Erstdiagnose ist nicht abschließend geklärt, insbesondere da die meisten Studien nur eine kleine Fallzahl aufweisen und zudem meist Patient*innen mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom und somit sekundärer Transformation beinhalteten. Ban-Hoefen et al. (NCCN database) zeigten einen Vorteil für die konsolidierende autoSZT in der Rituximab Ära. Das 2-Jahres OS betrug 74% für Patient*innen nach autoSZT, und 59% für Patient*innen, welche ausschließlich mit Chemo-Immuntherapie behandelt wurden. Patient*innen, die keine Vortherapie des follikulären Lymphoms aufwiesen zeigten in dieser Gruppe ein besseres Gesamtüberleben. Eine konsolidierende Hochdosistherapie lässt sich geeigneten Patient*innen anbieten.

7.5. Konkomitanter ZNS-Befall

Hannes Treiber, Peter Borchmann, Björn Chapuy

7.5.1. Hintergrund

Der konkomitante (synchrone, simultane) ZNS-Befall eines DLBCL bei Erstdiagnose ist eine seltene klinische Situation, die eine besondere therapeutische Herausforderung darstellt. Sie muss unterschieden werden zum primär zerebralen Lymphom (PZNSL) sowie dem ZNS-Befall bei rezidivierender oder refraktärer DLBCL-Erkrankung. Während es zu letztgenannten Situationen, insbesondere zum PZNSL, wissenschaftliche Daten gibt, sind diese zum konkomitanten ZNS-Befall spärlich. Die Empfehlungen müssen daher auch auf Analogieschlüsse fußen.

7.5.2. Staging und Diagnostik

7.48	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zuzüglich zum initialen Staging analog des DLBCL, NOS sollte eine ZNS-gerichtete Diagnostik mittels Liquoruntersuchung und MRT erfolgen.
	Starker Konsens

7.49	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine histologische Sicherung sollte erfolgen, eine zytologische Sicherung kann bei konkordanter peripherer Histologie und/oder hohem Therapiedruck genügen. Eine rein bildmorphologische Diagnosestellung sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen.
	Starker Konsens

Im Rahmen des Stagings erfolgt bei Männern auch eine urologische Vorstellung sowie ein Hoden-Ultraschall, da ZNS-Befall bei testikulären Lymphomen häufig ist. Für weitere Informationen zu primär testikulären Lymphomen siehe [Kapitel 7.4.1.](#)

7.5.3. Therapie

7.50	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patient*innen mit konkomidanten ZNS-Befall bei DLBCL soll eine anthrazyklinhaltige Systemtherapie um eine ZNS-gängige Therapie (z.B Hochdosis-Methotrexat-basierte) ergänzt werden.
	Konsens

Hintergrund:

Eine Standardtherapie gibt es nicht.

Eine ausschließlich CHOP-basierte Therapie sollte nicht durchgeführt werden, da die enthaltenen Chemotherapeutika nicht ZNS-gängig sind und beim PZNSL kein Benefit von einer zusätzlichen Chemotherapie nach dem CHOP-Schema zur Radiotherapie nachgewiesen werden konnte [508]. Dennoch kann R-CHOP aufgrund der exzellenten peripheren Lymphomkontrolle, die hiermit erreicht werden kann, ein Bestandteil des Therapiekonzepts sein [506]. Das optimale Timing sowie die Anzahl der zu applizierenden R-CHOP-Zyklen ist in diesem Zusammenhang nicht definiert.

Aufgrund der guten ZNS-Penetration wird eine MTX-basierte Therapie eingesetzt, wobei in Deutschland beim PZNSL die Verwendung von MTX in Kombination mit Cytarabain und ggf. Thiotepa (MTX/AraC oder MATRix) üblich ist [505]. Beide Regime finden klinisch bei Patient*innen mit konkomitanten ZNS-Befall Anwendung, eine vergleichende Studie liegt nicht vor. Weiterhin ist das im sekundären ZNS-Lymphom etablierte Korfel-Protokoll, das zusätzlich Ifosfamid einsetzt, eine Option [507]. Mit der MARIETTA-Studie wurde eine Kombination von MATRIX mit R-ICE und HDCT mit autoSZT als weitere Therapieoption für geeignete Patient*innen etabliert [506]. Bei Kontraindikationen gegen MTX wird eine alternative, ZNS-gängige Therapie angeboten, beispielsweise hochdosiertes Cytarabin.

7.51	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Patient*innen mit konkomitanten ZNS-Befall bei DLBCL sollte nach Abschluss der Induktionschemotherapie eine konsolidierende Therapie durchgeführt werden.</p> <p>Vorzugsweise sollte eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden, falls dies nicht möglich ist sollte eine Ganzhirnbestrahlung angeboten werden.</p>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Beim PZNSL-Lymphom ist eine Konsolidierung mittels Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDCT mit autoSZT) oder Ganzhirnbestrahlung (WBRT) üblich [510]. Daten zum konkomitanten ZNS-Befall sind spärlich; eine retrospektive Analyse aus Frankreich an 60 Patient*innen (54 DLBCL), von denen 19 Patient*innen eine HDCT mit autoSZT erhielten, zeigten einen signifikanten Vorteil im 3-Jahres-Gesamt- und progressionsfreien Überleben (75 vs. 29 % und 75 vs 26 %) [509]. 20 Patient*innen (17 DLBCL), die in der Induktionstherapie eine Komplettremission erreichten, zeigten nach HDCT mit autoSZT ein exzellentes 4-Jahres-Gesamt-/progressionsfreies Überleben von 77/82 % [512]. Diese positiven Signale für eine Konsolidierung mittels HDCT mit autoSZT konnte in einer weiteren Serie an 44 Patient*innen (alle DLBCL) nicht bestätigt werden [511].

In der prospektiven MARIETTA-Studie wurde bei Patienten mit Ansprechen nach Induktionstherapie eine Konsolidierung mit HDCT mit autoSZT durchgeführt, das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 46 % [506]. Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage, aber der klaren Empfehlung im Rahmen der PZNSL-Therapie, sollte eine Konsolidierung mittels HDCT mit autoSZT oder WBRT bei Patienten mit konkomitantem ZNS-Befall bei transplantierbaren Patient*innen erwogen werden. In der differentialtherapeutischen Abwägung dieser beiden Optionen muss einerseits die Durchführbarkeit einer hochdosierten Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation gegeben sein und dann die therapieassoziierte Mortalität für

den*die jeweilige*n Patient*in abgeschätzt werden. Bei gleicher Wirksamkeit bei PZNSL ist das neurologische Outcome der Patienten mit HD Therapie signifikant besser. Bei Mehrheit der Patient*innen ist eine Radiatio durchführbar, geht aber mit einer erheblich gesteigerten Neurotoxizität einher.

7.6. Lymphomatoide Granulomatose

Birte Friedrichs

Die lymphomatoide Granulomatose (LYG) ist eine lymphoproliferative Erkrankung, welche nahezu in allen Fällen mit einem pulmonalen Befall assoziiert ist und typische klinische, radiologische und histopathologische Merkmale aufweist. Ein Lungenbefall ist in >90% vorhanden, so dass die Diagnose einer LYG diesen Befall nahezu voraussetzt. Häufig liegt ein synchroner Befall der Nieren (45%), Haut (25–50%) und des zentralen Nervensystems vor (25–50%) [474][513]

7.6.1. Diagnostik

7.52	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der therapeutischen Konsequenzen bei Vorliegen eines histologischen Grad 3 sollte eine referenzpathologische Bestätigung angestrebt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Histologisch ist die LYG durch knotige lymphoide Infiltrate, eine transmurale Angiitis, zentral nekrotische Granulome und der Expression von CD 3, 20, 30 und LMP (latency membrane protein 1 + 2) charakterisiert. In der Regel liegt der Nachweis von EBV-positiven B-Zellen vor, welche zum Teil ein klonales Immunoglobulin Rearrangement aufweisen [515]. Die LYG wurde als eigenständige Entität 2001 in die WHO Klassifikation eingeführt und wird als lymphoproliferative Erkrankung mit indeterminiertem malignem Potential betrachtet [514]. Die WHO Klassifikation von 2008 führte die Anzahl der EBV-positiven B-Zellen/hpf als Teilkriterium des Gradings ein. Die Einteilung erfolgt in drei Grade, wobei Grad 3 einem Übergang in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom entspricht. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der therapeutischen Konsequenzen im Falle eines histologischen Grad 3 wird eine referenzpathologische Bestätigung angestrebt [516].

7.6.2. Therapie

7.53	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit lymphomatoider Granulomatose Grad 3 sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103]; [192]; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Therapeutisch kommen im Stadium I und II je nach Befallsmuster unterschiedliche Therapieoptionen in Betracht. Bei Vorliegen eines Grades I oder eines gering ausgeprägten lokalisierten Befundes kann aufgrund der hohen Spontanremissionsrate eine abwartende Strategie verfolgt werden. Bei Progress und lokalisiertem Befall ist die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion oder einer Radiotherapie als Therapiekonzept zu prüfen. Im Falle eines Grad III ist eine Chemotherapie in der Regel indiziert. In der Literatur sind verschiedene Kombinationschemotherapien, welche in der Regel ein Antrazyklin und Rituximab enthalten, beschrieben. Aufgrund der Seltenheit der Entität liegen Daten fast ausschließlich nur aus Fallserien und retrospektiven Analysen vor. Häufig erfolgt die Therapie somit analog der Primärtherapie des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms mit 6 Zyklen R-CHOP unter Berücksichtigung des Alters der Patient*innen und möglicher vorbestehender Organdysfunktionen [517][518][519].

7.7. Intravaskuläres Lymphom

Gerhard Held, Wolfram Klapper

Das intravaskulären B-Zell-Lymphomen stellt in der WHO-Klassifikation eine eigenständige Entität dar, die durch ein ausschließlich intravaskuläres Wachstum der neoplastischen Blasten gekennzeichnet ist [523] Die Ausbreitung erfolgt in kleinen Kapillaren wobei die Verlegung des Lumens zu Ischämien und klinischer Symptomatik führt. Die neoplastischen Zellen sind trotz der intravasulären Ausbreitung nicht in leukämischer Form im Blut nachweisbar [523] Die klinische Relevanz der kutanen Variante des intravaskulären großzelligen B-Zell-Lymphoms ist bisher nicht eindeutig geklärt.[520][521] Darüber hinaus ist bisher nicht geklärt, ob das intravaskuläre B-Zell-Lymphom, dass mit einem hämophagozytischen Syndrom assoziiert ist, molekulare Spezifika aufweist. Eine Assoziation des Lymphoms mit dem hämophagozytischen Syndrom wurde jedoch wiederholt beobachtet [522]

7.7.1. Diagnostik

Morphologie und CD20-Färbung an Gewebebiopsien stellen die Grundlage dar, um die Diagnose zu sichern, wobei oft eine eher ungezielte Entnahme eines

Beckenkammtrepanates zur Diagnosesicherung führt. Analysen, die bei DLBCL zur Unterscheidung von prognostischen Subgruppen durchgeführt werden (Cell-of-Origin bzw. ABC/GCB oder MYC-Translokationen) sind innerhalb der Entität des intravaskulären B-Zell-Lymphoms nicht notwendig, werden aber oft zur Differentialdiagnose durchgeführt. Die Erkrankung ist selten und daher sind Daten zur Diagnosevergleichbarkeit multipler Patholog*innen nicht verfügbar.

Für Informationen zur referenzpathologischen Begutachtung aggressiver B-Zell-Lymphome siehe [Kapitel 4.2.2](#).

Die notwendigen diagnostischen Tests sind auf die Differentialdiagnose anderer von leukämischen, blastischen B-Zell Neoplasien (Lymphoblastische Lymphome/Leukämien, Burkitt) und Lymphome mit Vaskulotropismus (EBV-positive DLBCL und Lymphomatoide Granulomatose) auszurichten. Als wesentliche Differentialdiagnose des intravaskulären B-Zell-Lymphoms ist das erst kürzlich beschriebene fibrin-assoziierte großzellige B-Zell-Lymphom zu nennen, das sich im Gegensatz zum intravaskulären Lymphom in großen Gefäßen (Venen, Herz) und pathologischen Hohlräumen (Zysten, Pseudozysten) präsentiert, wenig Tendenz zur Dissemination hat und oft ein Zufallsbefund ist. Das fibrin-assoziierte großzellige B-Zell-Lymphom zeigt innerhalb der Lymphomzellen Epstein-Barr-Virus (EBER in situ Hybridisierung positiv), was neben der beschriebenen klinisch-pathologischen Präsentation zur Differentialdiagnose hinzugezogen werden kann. Bisher sind die klinischen Erfahrungen mit dem fibrin-assoziierten großzelligen B-Zell-Lymphom limitiert auf wenige Fallberichte, die jedoch auf ein wenig aggressives Verhalten hindeuten [\[524\]](#)[\[525\]](#)

7.7.2. Therapie

7.54	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit intravaskulären großzelligen B-Zell Lymphom sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden. Zusätzlich sollte eine ZNS-Prophylaxe durchgeführt werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[103] ; [192] ; [193]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Trotz der Seltenheit des intravaskulären großzelligen B-Zell Lymphoms existiert in der Literatur neben retrospektiven Registerstudien auch eine prospektive Phase-II Studie. Die Erkrankung zeichnet sich durch einen diffusen Organbefall und einem hohen Anteil einer ZNS Beteiligung aus. In etwa in Viertel der Patient*innen präsentiert sich bereits bei Diagnosestellung eine Beteiligung des ZNS [\[526\]](#)[\[527\]](#) (s. [Kapitel 7.5](#)). Ein weiteres Viertel entwickelt dort nach einer Behandlung ohne die Blut-/Hirnschranke

penetrierenden Substanzen ein Rezidiv [527]. Basierend auf diesen Beobachtungen wurde in einer prospektiven Phase-II Studie, die ausschließlich Patient*innen mit intravaskulärem großzelligen B-Zell Lymphom inkludierte zu der aus 6 Zyklen R-CHOP-21 bestehenden Chemotherapie eine ZNS-Prophylaxe appliziert. Diese bestand aus 2 Zyklen intravenösen, hochdosierten Methotrexat (3,5 mg/m²), welches zwischen dem 3. und 4. Zyklus R-CHOP appliziert wurde. Zusätzlich wurde parallel zum 1.-2. und 5.-6. Zyklus R-CHOP intrathekal Methotrexat/Cytarabin/Dexamethason verabreicht. Bei 37 auswertbaren Patient*innen war das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren 76% (95%-KI: 58-87%) und lediglich ein Rezidiv trat im ZNS auf [528].

Die Frage der wirksamsten ZNS-Prophylaxe beim aggressiven B-Zell Lymphom ist noch offen und nicht durch eine prospektive, randomisierte Studie geklärt [464].

Konsultationssfassung

8. Rezidivtherapie

Anmerkung der Redaktion: Das folgende Kapitel enthält zum Teil Empfehlungen, die sich an Empfehlungen im Rahmen der Erstlinientherapie orientieren. Weitere Details zur zugrundeliegenden Evidenz, die über die Informationen im Hintergrundtext und in den verknüpften Evidenztabellen hinausgehen, finden sich im Kapitel Erstlinientherapie.

Arbeitsgruppenleitung: Bertram Glass, Viola Pöschel, Bastian von Tresckow, Björn Chapuy, Nicole Skoetz, Peter Borchmann

Weiterer Autor: Dirk Hellwig

8.1. Einleitung, Definition von Populationen von Patient*innen

Durch die Einführung der kombinierten Chemo- und Immuntherapie mit dem anti-CD 20 Antikörper Rituximab konnte in allen Alters- und Risikogruppen die Häufigkeit des primären Therapieversagens und der Rezidive entscheidend vermindert werden^{[266][308][103][213][100]}. Dennoch stellt sich weiterhin für 30-40% der Patient*innen die Frage nach einer wirksamen Therapie des rezidierten oder primär progredienten Lymphoms. Für Patient*innen mit aggressivem B-NHL ist das Therapieziel in der Rezidivbehandlung das Erzielen von langfristigen Remissionen bis hin zur Kuration.

Die Auswahl der Therapie erfolgt individualisiert. Die Indikationsstellung richtet sich hierbei vor allem nach dem vorherigen Verlauf der Erkrankung, den Vortherapien, dem Alter und den Komorbiditäten des*der Patient*in, wobei das spezifische Risiko-Nutzen Verhältnis der verschiedenen Therapieverfahren beachtet werden muss.

Unter den Risikofaktoren ist die Dauer der ersten Remission in mehreren Studien als wesentlicher prognostischer Faktor für die Prognose von Patient*innen im ersten Rezidiv / Progress unter der bisherigen Standardtherapie definiert worden (z.B. CORAL-Studie ^[529] und ORCHARRD-Studie ^[530]). Patient*innen mit einer primären Remissionsdauer unter 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie weisen ein ereignisfreies Überleben von 20% auf und sind somit ein Hochrisikokollektiv für ein Versagen der Zweitlinientherapie ^[530]. Der Abschluss der Erstlinientherapie ist mit dem Datum des Re-Stagings eindeutig zu definieren.

Die Rezidivtherapie des DLBCL hat in den letzten wenigen Jahren mehrere Neuzulassungen erfahren, welche zusätzlich zur etablierten konventionellen Chemotherapie zur Verfügung stehen. Während die Polychemotherapie sehr belastend sein kann, haben die neuen Therapieverfahren ein vollständig anderes Nebenwirkungsprofil, so dass die etablierte Einteilung der Patient*innen in „transplant eligible“ (Hochdosis-fähig) und „non-transplant eligible“ (nicht Hochdosis-fähig) nicht mehr zielführend ist, jedoch weiterhin verwendet wird. Die Nutzen-Risiko Abwägung der einzelnen Optionen ist somit per se komplexer, was durch oftmals fehlende direkte Vergleiche der Wirkstoffe in kontrollierten Studien zusätzlich erschwert wird. Überdies wurden einigen Studien der neuen Wirkstoffe in Gruppen untersucht, deren Definition auf den herkömmlichen Chemotherapie-basierten Kriterien beruhte, obwohl ihr Nebenwirkungsprofil hierzu keinen Anlass bietet. Aus diesen Gründen muss aktuell in der Regel eine individuelle Therapie-Indikation gestellt werden, für die noch keine Evidenz aus prospektiv randomisierten Studien existieren kann.

8.1.1. Definition der Gruppen von Patient*innen nach Eignung für eine Hochdosischemotherapie

Seitdem 1995 die Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzell-Support (HDCT mit autoSZT) als Standard für die Rezidivtherapie etabliert worden war [533], wurde die Eignung der Patient*innen für die HDCT das entscheidende Kriterium für die Indikation. International wurde der Terminus „transplant eligible“ (transplantations-geeignet) eingeführt, ohne dass dafür eine einheitliche und scharfe Definition vorlag. Eine solche Definition gibt es unverändert nicht, auch gibt es keine prospektiven Studien, die die Bedeutung der individuellen Resilienz für die Machbarkeit der HDCT untersucht hätten. Zur Abschätzung der behandlungsbezogenen Mortalität nach HDCT und autoSZT bietet der Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) eine Möglichkeit. Der Index wurde zunächst für ältere Patient*innen nach allogener Stammzelltransplantation entwickelt [535] und später für diesen Bereich validiert [534]. Eine Analyse bei Patient*innen mit Multiplem Myelom und Lymphomen nach toxizitätsgeminderter Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation zeigt für die drei definierten Risikogruppen eine Non-Relapse Mortality (NRM) von jeweils 6% versus 15% versus 20% nach 1 Jahr. Der HCT-CI hat in dieser Situation prognostischen Wert für das Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation [532]. Es liegen Daten für die Verwendung nach autologer Stammzelltransplantation vor, sie zeigen auf niedrigerem Niveau eine Diskrimination vor allem zwischen den Patient*innen der niedrigen und intermediären Gruppe auf der einen Seite und den Patient*innen mit hohem Risikoindex auf der anderen Seite. Für Patient*innen mit Lymphomen beträgt die NRM nach 100 Tagen 4,5% versus 6,1% versus 12,7% in den drei Risikogruppen. Der Index besitzt prognostische Signifikanz für das Gesamtüberleben in dieser Gruppe nach einem und drei Jahren mit Werten von 77% versus 85% und 61% versus 72% für hohen versus niedrigem und intermediärem HCT-CI. Das kalendarische Alter, eingeteilt in Patient*innen < 55 und > 55 Jahre zeigte in der multivariaten Analyse einen vom HCT-CI unabhängigen prognostischen Wert [531]. In der Praxis werden Patient*innen in Abhängigkeit vom behandelnden Arzt oder Zentrum und von Komorbiditäten bis zu einem Alter von 70-75 Jahren als „transplantations-geeignet“ eingeschätzt.

In Abgrenzung zur Gruppe der „transplant-eligible“ Patient*innen gab und gibt es die Gruppe der „non-transplant eligible“ Patient*innen, für die sehr intensive genotoxische Polychemotherapien (HDCT) ein ungünstiges Nutzen-Risiko Verhältnis haben und daher nicht in Betracht kommen.

8.2. Diagnostik des ersten Rezidivs

8.2.1. Histologische Sicherung einer rezidierten oder primär progredienten Erkrankung

8.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Hinweisen (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf ein Rezidiv soll eine Biopsie mit dem Ziel einer histologischen Sicherung erfolgen.
	Starker Konsens

Wegen der Möglichkeit, dass im Rezidiv der rezidierte Lymphomanteil eine andere histologische Charakteristik aufweist, als in der primären Diagnostik festgestellt und dies Konsequenzen für die weitere Therapie haben kann, soll, soweit klinisch vertretbar, eine erneute histologische Diagnostik erfolgen. Auch die Abgrenzung eines Rezidivs gegenüber anderen malignen und nicht-malignen raumfordernden Prozessen ist in der Regel sinnvoll zur Festlegung des therapeutischen Konzepts. Es gelten insgesamt hierzu die Hinweise zur primären Diagnostik.

8.2.2. Bildgebende Verfahren bei rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff "Positronen-Emissions-Tomographie (PET)" im folgenden Kapitel auf PET mit dem Tracer F-18-Fluordesoxyglucose (FDG).

8.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Ausgangsbefund vor Rezidivtherapie und zur Stadienbestimmung eines rezidierten oder eines persistierenden DLBCL sowie zur Kontrolle des Ansprechens im Verlauf soll bei potentiell kurativem Therapiekonzept eine PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Die PET-Untersuchung ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</i>
	Konsens

Hintergrund:

In der Therapie des rezidierten aggressiven B-NHL stellt das Therapieergebnis nach der Zweitlinientherapie ein wesentliches Entscheidungskriterium für die Wahl entweder einer nachfolgenden Konsolidierung oder anderer Therapiemodalitäten in der Drittlinientherapie dar. Um das Ansprechen auf die Zweitlinientherapie adäquat beurteilen zu können, sind zur Ausbreitungsdiagnostik die gleichen Untersuchungsmethoden zu verwenden [536]. Ein klinischer Nutzen der PET-basierten Diagnostik besteht wie in der Erstlinie in der umfassenden und sensitiven bildgebenden Darstellung des Knochenmarks, so dass für die exakte Stadienbestimmung auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden kann, wenn eine PET/CT vorliegt.

8.2.3. Beurteilung des Therapieansprechens

8.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Beurteilung des Therapieansprechens sollte in Anlehnung an die Lugano Klassifikation erfolgen.
	Starker Konsens

8.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	„Stable disease“ und „Progressive Disease“ als Ansprechen auf mindestens zwei Zyklen einer Immun-Chemotherapie sollen bei Beibehaltung eines kurativen Therapiekonzepts als Grundlage genommen werden, die Therapie umzustellen.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Empfehlungen basieren auf den allgemeinen Empfehlungen zur Diagnostik aggressiver B-Zell Lymphome (s. [Kapitel 4](#) und [Kapitel 5](#)). Die FDG-PET/CT ist bei dieser PET-aiden Erkrankung die Methode der Wahl zur Bestimmung des Lymphombefalls [60]. Die Studienlage im zweiten und höheren Rezidiv ist nicht ausreichend belastbar, Daten existieren nur im ersten Rezidiv für das Kollektiv der transplantationsfähigen Patient*innen [540][538].[538]Für die Konsolidierungstherapie mit einer SZT [540][537] besitzt das PET/CT einen besseren prognostischen Wert als CT-basierte Diagnostik [46]. Das bedeutet auch, dass Ergebnisse neuerer Studien nur bei Verwendung dieser Diagnostik für den*die individuelle*n Patient*in angemessen bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden können. Die Beurteilung des metabolischen Ansprechen nach den Lugano-Kriterien entspricht dem internationalen Standard.

Die Bezeichnung „persistierendes Lymphom“ in der bildgebenden Untersuchung entspricht in der international akzeptierten Lugano Klassifikation „stable disease“ als bestes Ansprechen auf die vorherige Therapie. Hierbei handelt es sich um eine unveränderte PET Anreicherung mit Deauville Score 4 oder 5 und einer Tumormassenreduktion von < 50%, ohne dass Kriterien für einen Progress vorliegen [60]. Klinisch wird diese Situation als unzureichendes Ansprechen gewertet. Im zweiten und höheren Rezidiv des DLBCL ist diese Situation allenfalls von sehr kurzer Dauer und der bildgebende Progress muss nicht abgewartet werden, falls Therapiealternativen vorliegen. Die Datenlage zu dieser Einschätzung ist sehr begrenzt. In Therapiestandard-definierenden Studie der Kombination von Rituximab mit Gemcitabin und Oxaliplatin beim rezidivierten oder refraktären DLBCL in der Zweitlinie war ein Therapiewechsel bei Lymphompersistenz nach 2 von geplanten 4 Zyklen erforderlich [539]. Dieses Studiendesign entspricht der klinischen Erfahrung, dass im Rezidiv des DLBCL nur ein metabolisches und morphologisches Ansprechen klinisch relevanten Nutzen für den*die Patient*in hat. Diese Studie wurde bei Patient*innen durchgeführt, die sich für eine Hochdosistherapie nicht geeignet hatten. In der Zweitlinientherapie des DLBCL bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen gilt bei metabolischer SD nach 2 Zyklen einer Induktionstherapie die Fortführung mit der Konsolidierung als nicht ausreichend, sondern erfordert ebenfalls eine Umstellung der Therapiestrategie [530]. Zusammenfassend wird also im Allgemeinen im Rezidiv eines DLBCL eine metabolische SD als Therapieversagen gewertet und erfordert eine Diskussion alternativer Therapieoptionen.

8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

Die Auswahl der Therapie im ersten Rezidiv richtet sich insbesondere nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten der

Patient*innen. Die zahlreichen verfügbaren Therapieoptionen erfordern eine individuelle Nutzen-Risiko Abwägung, die durch oftmals fehlende direkte Vergleiche der Wirkstoffe in kontrollierten Studien zusätzlich erschwert wird. Nur kontrollierte Studien können hier zukünftig ausreichende Evidenz generieren.

8.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen der Zweitlinientherapie geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.
	Starker Konsens

8.3.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen

Standardtherapie für Patient*innen, die sich für eine Transplantation eignen, war bisher (2021) eine Platin-basierte Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Diese Standardtherapie wurde durch die CAR T-Zelltherapie in drei randomisierten Studien herausgefordert (Belinda NCT03570892, Transform NCT03575351, ZUMA-7 NCT03391466), deren Ergebnisse 12/2021 erstmals präsentiert wurden. Einschlusskriterium für diese Studien war eine Hochrisiko-Konstellation, die durch die Zeit bis zum Rezidiv/Progress definiert wurde. Daher ist nun bei der Indikationsstellung in der Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen zwischen primär progredienten/früh rezidivierten (< 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, Hochrisiko) und spät rezidivierten Patient*innen (> 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, nicht Hochrisiko) zu unterscheiden.

8.3.1.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit frühem Rezidiv in kurativer Intention

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen-Maraleucel erhalten. <i>CAVE: Die EMA Zulassungen stehen noch aus (Stand Q1/2022).</i>
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ Ansprechen ⊕⊕⊕⊕ Sicherheit	[541]; [542]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Der bisherige Standard in dieser Situation war eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (PR oder CR) mittels einer HDCT und autoPBSCT konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, NCT0357535, TRANSFORM Studie). Ausreichende Nachbeobachtung für eine gute Beurteilung von Überlebensparametern bieten Stand Q1/2022 die BELINDA und die ZUMA-7 Studie. Die Belinda Studie hat ein negatives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS [543]. Die ZUMA-7 Studie hat ein positives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS, in den neben dem PFS (also Progress, Rezidiv oder Tod) noch der Start einer neuen Therapielinie als Ereignis gewertet wurde [542]. Der Standardarm bestand aus einer Platin-haltigen Induktion gefolgt von HDCT und autoPBSCT. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 % ≥ 65 Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen sAAPI (2-3). Von 180 Patient*innen, die in den axi-cel Arm randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64 (36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398; $P < .0001$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten war das mediane EFS mit axi-cel im Vergleich zu SOC signifikant länger (8,3 Monate [95 % KI: 4,5-15,8] bzw. 2 Monate [95 % KI: 1,6-2,8]), und die Kaplan-Meier-Schätzungen der 24-Monats-EFS-Raten waren mit axi-cel signifikant höher (41 % gegenüber 16 %). Bei den randomisierten Patient*innen waren die ORR- und CR-Raten mit axi-cel höher als mit SOC (ORR: 83% vs. 50%, Odds Ratio: 5,31 [95%-KI: 3,1-8,9; $P < .0001$]; CR: 65% vs. 32%). Das mediane OS, das als vorgeplante Zwischenanalyse ausgewertet wurde, sprach für axi-cel gegenüber SOC, obwohl es keine statistische Signifikanz erreichte (nicht erreicht bzw. 35,1 Monate; HR: 0,730; $P = .027$). Im SOC-Arm erhielten 100 (56 %) eine kommerziell erhältliche oder eine CAR T-Zelltherapie außerhalb des Protokolls als Folgetherapie. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 155 (91%) und 140 (83%) Patient*innen auf, und therapiebedingte Todesfälle traten bei 1 bzw. 2 Patient*innen im axi-cel- bzw. SOC-Arm auf. Bei den mit axi-cel behandelten Patient*innen trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) des Grades ≥ 3 bei 11 (6%) Patient*innen auf (mediane Zeit bis zum Auftreten 3 d; mediane Dauer 7 d) und neurologische Ereignisse (NEs) des Grades ≥ 3 bei 36 (21%) Patient*innen (mediane Zeit bis zum Auftreten 7 d; mediane Dauer 8,5 d). Es traten keine CRS oder NEs des Grades 5 auf. Insgesamt wurde damit die Überlegenheit des neuen Therapieprinzips gegenüber der Standardtherapie bei relativ guter Verträglichkeit klar gezeigt.

Die Q1 2022 verfügbaren Daten für Lisocabtagen Maraleucel aus der TRANSFORM Studie sind mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 6 Monaten hinsichtlich der Überlebensparameter noch eingeschränkt sicher beurteilbar. Eine Volltextpublikation steht aktuell aus. Die frühen Daten deuten jedoch auf einen vergleichbaren Vorteil gegenüber der Standardtherapie hin wie er in der ZUMA-7 Studie berichtet wurde [541]

Insgesamt wurden 184 Patient*innen randomisiert, davon 92 Patient*innen in jeder Gruppe. Von 91 behandelten Patient*innen in Arm A (Standardtherapie) erhielten 43 Patient*innen eine HDCTx mit BEAM + autoSZT, von denen 28 eine CR erreichten. Fünfzig Patient*innen wechselten zur Behandlung mit Liso-Cel. In Arm B (experimenteller Arm) erhielten 90 Patient*innen eine Liso-Cel-Infusion; 58

Patient*innen (63 %) erhielten eine Überbrückungstherapie. Für die Arme A und B betrug das mediane EFS 2,3 vs. 10,1 Monate (HR, 0,349; $P < 0,0001$), das mediane PFS 5,7 vs. 14,8 Monate (HR, 0,406; $P = 0,0001$), und die CR-Rate lag bei 39 % vs. 66 % ($P < 0,0001$). Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt dieser Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten (Bereich, 0,9-20,0) noch nicht ausgereift. In Arm B wurde bei 49 % der Patient*innen ein CRS beliebigen Grades festgestellt, bei 37 % ein CRS des Grades 1 und bei 11 % ein CRS des Grades 2. Nur 1 Patient*in hatte ein CRS des Grades 3 (Beginn an Tag 9, das sich innerhalb von 2 Tagen auflöste). NEs jeglichen Grades wurden bei 12 % der Patient*innen gemeldet und waren ebenfalls überwiegend von niedrigem Grad (Grad 3, 4 %). Es wurden keine CRS oder NEs der Grade 4 oder 5 gemeldet. In Arm B erhielten 24 % der Patienten Tocilizumab, 17 % erhielten Kortikosteroide, und keiner erhielt Vasopressoren. Die häufigsten TEAEs in beiden Armen waren Zytopenien. Anhaltende Zytopenien in Arm B (d. h. Grad ≥ 3 nach 35 Tagen nach der Infusion) wurden bei 43 % der Patient*innen gemeldet; die Mehrheit erholte sich innerhalb von 2 Monaten nach der Infusion. Auch in dieser Studie konnte die Überlegenheit der experimentellen Therapie gegenüber der Standardtherapie klar gezeigt werden.

Tisagenlecleucel hat in der BELINDA Studie hingegen keinen EFS Vorteil gegenüber der Standardtherapie gezeigt, so dass dieses Produkt in der Zweitlinientherapie nicht angeboten wird [543]. Diese große randomisierte Phase 3 Studie hatte ein Design gewählt, innerhalb dessen bis zur HDCTx im Standardarm oder bis zur CAR T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel im experimentellen Arm bis zu 12 Wochen mit unterschiedlichen Therapien vergehen konnten. Die Leitliniengruppe hat die Einschätzung, dass keine Aussagen auf Basis dieser Studie gemacht werden können,

8.3.1.2. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit spätem Rezidiv in kurativer Intention

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Hochdosisfähige Patient*innen sollten im Spätrezidiv eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem CD-20 Antikörper Rituximab (z.B. R-GDP, R-DHAP, R-ICE) erhalten.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊕ Lebensqualität ⊕⊕⊕⊕ Ansprechraten ⊕⊕⊕⊕ Transplantationsraten	[544]; [529]; [530]
	Starker Konsens

8.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen, die nach 2-3 Zyklen Induktionstherapie PET/CT-basiert mindestens eine partielle Remission erzielen, sollen eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund:

1995 konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Transplantation einer alleinigen Immunchemotherapie bei der Zweitlinienbehandlung aggressiver NHL überlegen ist. Der Erfolg hängt von den auch aus der primären Therapie bekannten klinischen Risikofaktoren des IPI und dem Zeitpunkt des Rezidivs nach Erstlinientherapie ab [533][545][546]. Es ist Praxis, vor HDCT eine konventionelle Salvagetherapie zur Verminderung der Tumormasse durchzuführen. Die etablierten Protokolle zur Induktionsbehandlung in der Zweitlinie enthalten Substanzen, die in der Primärtherapie nicht verwendet wurden oder wirksame Substanzen der primären Therapie in veränderter Dosierung und Applikationsform (z.B. Dauerinfusion anstelle von Bolusgabe). Als Standard gilt eine Platin-basierte Polychemotherapie.

Nach dem Wirksamkeitsnachweis für Rituximab in der Primärtherapie wurden auch die konventionellen Chemotherapiekombinationen der Salvagetherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert.

In einer randomisierten Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patient*innen, die ohne Rituximab vorbehandelt waren, die Anwendung einer solchen Kombination der alleinigen Salvage-Chemotherapie überlegen ist [548]. Es ist ungeklärt, ob bei Vorbehandlung mit Rituximab eine Re-Therapie mit dem Antikörper sinnvoll ist und ein erneutes Ansprechen erwartet werden kann. Obwohl nicht eindeutig durch prospektiv randomisierte Studien als unterlegen bewiesen, findet in der Praxis keine Verwendung reiner Chemotherapie-Protokolle zur Induktion in der 2. Therapielinie mehr statt, sondern es erfolgt die kombinierte Gabe mit dem CD-20 Antikörper Rituximab.

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (R-DHAP und R-ICE) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosischemotherapie mit BEAM wurde mit einer zweiten Randomisierung der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ermittelt. Die beiden Salvage-Regime sind hinsichtlich der erzielten Remissionsraten gleichwertig. In der langfristigen Beobachtung werden mit R-DHAP tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Patient*innen erhielt eine Primärtherapie, die auch Rituximab beinhaltete. Bei diesen Patient*innen wurde eine Gesamtansprechrate der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [529].

Ein weiterer randomisierter Vergleich im Kontext der autologen SZT zwischen zwei platinhaltigen Salvagetherapien verglich das etablierte R-DHAP Schema mit einer Kombination aus Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin (R-GDP). Hierbei erwies sich R-GDP als gleich effektiv aber deutlich weniger toxisch als R-DHAP, so dass

R-GDP gegenwärtig als Standard der Induktionstherapie in der Zweitlinie angesehen werden kann [544]. Für Patient*innen mit vorgeschädigter Niere stehen als Alternativen R-ICE mit Carboplatin oder R-GemOx(aliplatin) zur Verfügung.

Ein Versuch, Rituximab durch den alternative anti-CD 20 Antikörper Ofatumumab zu ersetzen, erbrachte keine positiven Resultate [530].

Patient*innen, die mindestens eine partielle Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten in der Regel eine konsolidierende Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation.

Patient*innen, die keine Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten wegen mangelnder Erfolgsaussichten in der Regel keine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation. Die meisten prospektiven Studien die in diesem Bereich verschiedene Modalitäten der Induktionstherapie oder den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation selbst untersuchten, führten diese nur bei Vorliegen einer partiellen oder vollen Remission durch. Nicht gesichert, weil nicht extensiv untersucht, ist der Stellenwert einer autologen Stammzelltransplantation bei Patient*innen, die nur eine stabile Erkrankung bei aber guter Krankheitskontrolle erreicht haben. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass solche Patient*innen unter Umständen nach einer weiteren, differentiellen Immun-Chemotherapie nach einer autologen SZT längerfristige Remissionen in mehr als 40% der Fälle erreichen konnten [555].

Da durch eine alleinige Immunchemotherapie in der Zweitlinientherapie keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden können, erhalten Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL nach erfolgter Induktionstherapie eine Hochdosischemotherapie (HDCT) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (autoPBSCT). Eine Vielzahl von nicht-randomisierten Studien ergab sehr gute Resultate für das progressionsfreie Überleben, die eine Überlegenheit von HDCT und autoPBSCT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie vermuten ließen [549][550][551][552]. Die PARMA-Studie verglich bei Patient*innen mit gutem Ansprechen (CR, PR) auf eine Vorphase mit 2 Zyklen DHAP die Wirksamkeit von 3 weiteren Zyklen DHAP mit einer HDCT (BEAC: BCNU, Etoposid, ARA-C, Cyclophosphamid) und zeigte einen signifikanten Vorteil für die Hochdosistherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Überleben. Dieser Vorteil konnte auch in einer langfristigen Nachbeobachtung der Patient*innen bestätigt werden.

Die HDCT gilt seither als Standardvorgehen für alle Patient*innen mit chemotherapie-sensiblen Rezidiv eines aggressiven NHL.

Zu den am meisten verwendeten HDT-Protokollen zählen BEAM (BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan) und CVB (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU). Im Fall von Versorgungsengpässen kann BCNU durch Thiotepa ersetzt werden [547]. Protokolle unter der Verwendung von Ganzkörperbestrahlung (TBI-Cyclophosphamid) sind wegen der in der Primärtherapie durchgeführten Radiatio häufig nicht anwendbar. Busulfan-haltige Protokolle zeigen in nicht-randomisierten Studien eine angemessene Aktivität gegen NHL [553][554].

Ob in dieser Situation einen gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie Überlebensvorteile bieten könnte, kann aus den aktuell verfügbaren randomisierten Studien bei Patient*innen mit frühem Rezidiv oder Progress nicht sicher abgeleitet werden. Diese Frage sollte in Studien geklärt werden.

8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient*innen

Die Prognose von Patient*innen nach Rezidiv bzw. Progress eines DLBCL, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, war in der Vergangenheit wegen fehlender

gut verträglicher und zugleich wirksamer Therapieoptionen begrenzt. Die Patient*innen mit primär refraktärer Erkrankung wiesen dabei ein besonders ungünstigen Krankheitsverlauf auf. Die mediane Überlebenszeit wurde in einer Analyse aus einer prospektiv randomisierten Erstlinien-Studie in dieser Situation mit weniger als 6 Monaten ermittelt [556]. Mit der Einführung neuer Therapiemodalitäten wie der Therapie mit Antikörpern, „antibody-drug conjugates“ (ADC), CAR T-Zellen oder zukünftig bispezifischen Antikörpern kann jetzt aber auch vielen älteren Patient*innen mindestens eine Therapieoption angeboten werden, die zumindest Aussicht auf eine langanhaltende Remission bieten kann.

8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosismotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> • weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid angeboten werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ [PolaBR] Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ [PolaBR] Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ [PolaBR] Gesamtansprechrate (ORR) ⊕⊕⊕⊕ [PolaBR] Sicherheit ⊕⊕⊕⊕ [TafaLen] Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ [TafaLen] Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕ [TafaLen] Gesamtansprechrate (ORR) ⊕⊕⊕⊕ [TafaLen] Kontrolle ⊕⊕⊕⊕ [TafaLen] Gesamtüberleben	[557]; [558]; [559]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Es gibt mehrere zugelassene und verfügbare Optionen in der Therapie von nicht Hochdosis-fähigen Patient*innen in der Zweitlinie, die nicht gegeneinander in prospektiven Studien getestet wurden, so dass keine Aussagen zu den jeweiligen Nutzen-Risiko Profilen im Vergleich untereinander gemacht werden kann. Somit stehen

in dieser Situation Therapien zur Verfügung, die einerseits anhand des spezifischen Nebenwirkungsprofils und des individuellen Risikos für diese Nebenwirkungen und andererseits im Hinblick auf ihre Auswirkung für nachfolgende Therapieoptionen evaluiert werden müssen. Da diese Optionen nicht hinsichtlich Ihrer Wirksamkeit gewichtet werden können, werden sie im Folgenden in der historischen Reihenfolge ihrer Verfügbarkeit dargestellt.

Als Standardtherapie von Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL, die sich nicht für eine HDCT und autoPBSCT Stammzelltransplantation eignen, hat sich die Kombination von Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin etabliert [539][561]. Die Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) hat im klinischen Alltag bei sehr alten und komorbiden Patient*innen zur Remissionsinduktion vor allem wegen der guten ambulanten Durchführbarkeit einen Stellenwert erlangt [569][563]. Die relativ guten Ansprechraten (Overall Response Rate 32% - 61%) werden allerdings nur vereinzelt von längerfristigen Remissionen begleitet, so dass die Kombination BR in der Regel in palliativer Intention verabreicht wird. Die Kombination ist nicht in prospektiv randomisierten Studien geprüft.

Mit Polatuzumab Vedotin ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3,7 Monaten (95%-KI: 2,1 - 4,5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6,2 - 13,9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4,7 Monaten (3,7 - 8,3) auf 12,4 Monaten (9,0 to NE) geführt hat [559]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatuzumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20,0 bis 22,5 Monaten) für diese Patient*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E, ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch. Pola-BR-Patienten hatten höhere Raten von Grad 3-4 Neutropenie (46,2% vs. 33,3%), Anämie (28,2 % vs. 17,9 %) und Thrombozytopenie (41 % vs. 23,1 %), aber ähnliche Grad 3-4 Infektionen (23,1 % vs. 20,5 %), gegenüber der BR-Gruppe. Die mit Polatuzumab Vedotin verbundene periphere Neuropathie (43,6 % der Patient*innen) war Grad 1-2 und bildete sich bei den meisten Patient*Innen zurück. Polatuzumab vedotin ist grundsätzlich ambulant durchführbar, was in der palliativen Therapiesituation günstig ist. Zur besseren Bewertung des Nutzens sind Daten mit deutliche mehr Patient*innen, längerer Nachbeobachtungszeit und Daten zur Lebensqualität erforderlich. Patient*innen-abhängige Faktoren für die Indikationsstellung sollten eine eventuell bestehende Polyneuropathie und eingeschränkte Knochenmarkreserve beinhalten, da diese Faktoren einen komplizierten Therapieverlauf begünstigen.

Problematisch bei der Anwendung des Schemas in der Zweitlinie kann sein, dass vornehmlich durch Bendamustin die Zahl vermehrungsfähiger T-Lymphozyten massiv vermindert wird [560][562], so dass bei der Herstellung von CAR T-Zellen für eine weiterführende Therapie Probleme bei der Herstellung auftreten können und somit die Drittlinientherapie beschränkt werden kann.

Eine prospektiv randomisierte Studie der Kombination von Polatuzumab plus R-GemOx (Rituximab, Gemcytabine, Oxaliplatin) gegen das etablierte konventionelle R-GemOx Schema (NCT04182204, Polargo Studie) für nicht Hochdosistherapie-fähige Patient*innen rekrutiert derzeit und hat den Vorteil eines allgemein akzeptierten Standardarms [565]. Diese Studie wird wichtige zusätzliche Information zum Nutzen-Risiko von Polatuzumab im Rezidiv des DLBCL bei nicht Hochdosis-fähigen Patient*innen liefern können.

Der anti-CD19 Antikörper Tafasitamab hat als Monosubstanz bei rezidivierten DLBCL Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und autoSZT eignen, eine Gesamtansprechrage von 26% bei guter Verträglichkeit gezeigt, was Anlass zur Weiterentwicklung geboten hat [568]. Diese erfolgte dann aufgrund präklinischer Daten in Kombination mit Lenalidomid in der L-MIND Studie [558][567]. In dieser multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-2-Studie wurden Patient*innen über 18 Jahre mit histologisch gesichertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom rekrutiert, die nach einer vorangegangenen Behandlung mit ein bis drei systemischen Therapien (mit mindestens einer anti-CD20-Therapie) ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung hatten, die keine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie und konsolidierende autologe Stammzelltransplantation waren, einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status von 0-2 hatten und bei Studienbeginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Die Patient*innen erhielten Tafasitamab intravenös (12 mg/kg) und orales Lenalidomid (25 mg/Tag) für bis zu 12 Zyklen (je 28 Tage), gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie (bei Patient*innen mit stabiler Erkrankung oder besser) bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen mit einem objektiven Ansprechen gemäß den Ansprechkriterien der International Working Group für maligne Lymphome von 2007, also nicht PET-basiert [42]. Zwischen 01.2016 und 11.2017 wurden 156 Patient*innen gescreent, 81 wurden rekrutiert, von denen 80 mindestens eine Dosis von sowohl Tafasitamab als auch Lenalidomid erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13,2 Monate und 48 (60%; 95%-KI: 48-71) von 80 auswertbaren Patient*innen hatten ein objektives Ansprechen: 34 (43%; 95%-KI: 32-54) eine komplette Remission und 14 (18%; 95%-KI: 10-28) eine partielle Remission. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse \geq Grad 3 waren Neutropenie (48%), Thrombozytopenie (17%) und febrile Neutropenie (12%), was allein durch die Komedikation mit Lenalidomide erklärbar ist. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 41 (51 %) von 81 Patient*innen auf. Unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren Lungenentzündung (6%), febrile Neutropenie (6%), und Lungenembolie (4%). Aufgrund der L-MIND Ergebnisse wurde die Zulassung bei der EMA beantragt, es erfolgte im Juni 2021 eine positive Begutachtung und Empfehlung durch das „Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)“, so dass die Zulassung in 2021 erfolgt ist.

Von großem Interesse sind Überlebensdaten. Auch wenn sich die üblichen Risikofaktoren für Überlebensparameter auch innerhalb der L-MIND Studie wiederfinden, so scheint sich nach etwa 30 Monaten ein Plateau für das PFS und OS in dieser Studie zu bilden [566] [557].

Das mediane PFS betrug 11,6 Monate (95%-KI: 6,3-45,7); und das mediane OS betrug 33,5 Monate (95%-KI: 18,3-NR). In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit CR als bestes objektives Ansprechen bessere Ergebnisse als solche mit PR: 24-Monats-OS-Rate, 90,6% vs. 42,7%. Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie (n=40) hatten einen Trend zu besseren Ergebnissen als diejenigen mit ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien (n=40): medianes PFS 23,5 Monate (95%-KI: 7,4-NR) vs. 7,6 Monate (95%-KI: 2,7-NR) [564].

Viele Faktoren erschweren leider die Beurteilbarkeit der Studie im Kontext alternativer therapeutischer Optionen. Es handelt sich in der L-MIND Studie um ein gemischtes Kollektiv von Patient*innen, das vom ersten bis jenseits des dritten Rezidivs reicht, hingegen refraktäre Patient*innen mit einer Remissionsdauer < 3 Monaten vollständig und Patient*innen mit einer Remissionsdauer < 6 Monaten auf die vorherige Therapie in einem Amendment ausgeschlossen hat, was zur Unterrepräsentation refraktärer Patient*innen und eine Selektion von Patient*innen mit tendenziell günstiger Prognose zur Folge hat. Studien mit einem vergleichbaren Kollektiv von Patient*innen gibt es für alle anderen hier aufgeführten Optionen nicht. Volltextpublikationen mit längerer Nachbeobachtung sind ebenfalls noch ausstehend. Nichtsdestotrotz scheint das Nutzen-Risiko Verhältnis relativ günstig und die Therapie ist ambulant durchführbar, was bei palliativer Therapieintention erwünscht ist. Aktuell sind keine Krankheits- oder Patienten-assoziierten Faktoren bekannt, die die Selektion von Patient*innen in einem positiven oder negativen Sinn begründen könnte.

8.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patient*innen mit Befall in prinzipiell bestrahlbarer Lokalisation, die sich nicht für eine systemische Therapie eignen, soll die Möglichkeit einer lokalen Strahlentherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

Entsprechend der Empfehlung der International Lymphoma Radiation Group (ILROG) lassen sich Patient*innen, bei denen eine systemische Therapie aufgrund hohen Alters und/oder relevanter Komorbiditäten nicht möglich ist, zur Palliation einer Strahlentherapie zuführen [570].

8.3.3. Konsolidierende Strahlentherapie

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Zeit zur Progression	[241]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Retrospektive Analysen von Studien aus der prä-Rituximab und prä-PET Ära haben Hinweise erbracht, dass PatientInnen von einer konsolidierenden Strahlentherapie profitieren können [533][571]. Prospektiv randomisierte Daten existieren zu dieser Frage mit den aktuellen Therapien nicht. Die Empfehlung basiert daher auf den aus der Erstlinientherapie des DLBCL gewonnenen Erkenntnissen (siehe [Kapitel 6](#)).

8.4. Therapie des ≥ 2 . Rezidivs

Nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL besteht die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Tatsächlich können kurativ intendierte Therapien rasch versagen und palliativ intendierte Therapien in Einzelfällen zu sehr langen Remissionen führen. Dies gilt insbesondere jenseits der Zweitlinientherapie. Die Darstellung der Therapieoptionen erfolgt somit nur zur besseren Übersicht nach diesen klinisch relevanten Kategorien. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Empfehlungen in der Abbildung 2 graphisch dargestellt. Die Kriterien zur Wahl dieser Strategien sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden. Für alle Situationen gilt, dass weitere Evidenz zur besseren Beurteilbarkeit der verschiedenen Optionen generiert werden sollte und die Behandlung der Patient*innen im Rahmen klinischer Studien hierfür geeignet ist. Alternativ kann auch durch die Dokumentation der Regelversorgung in Registern Evidenz gewonnen werden.

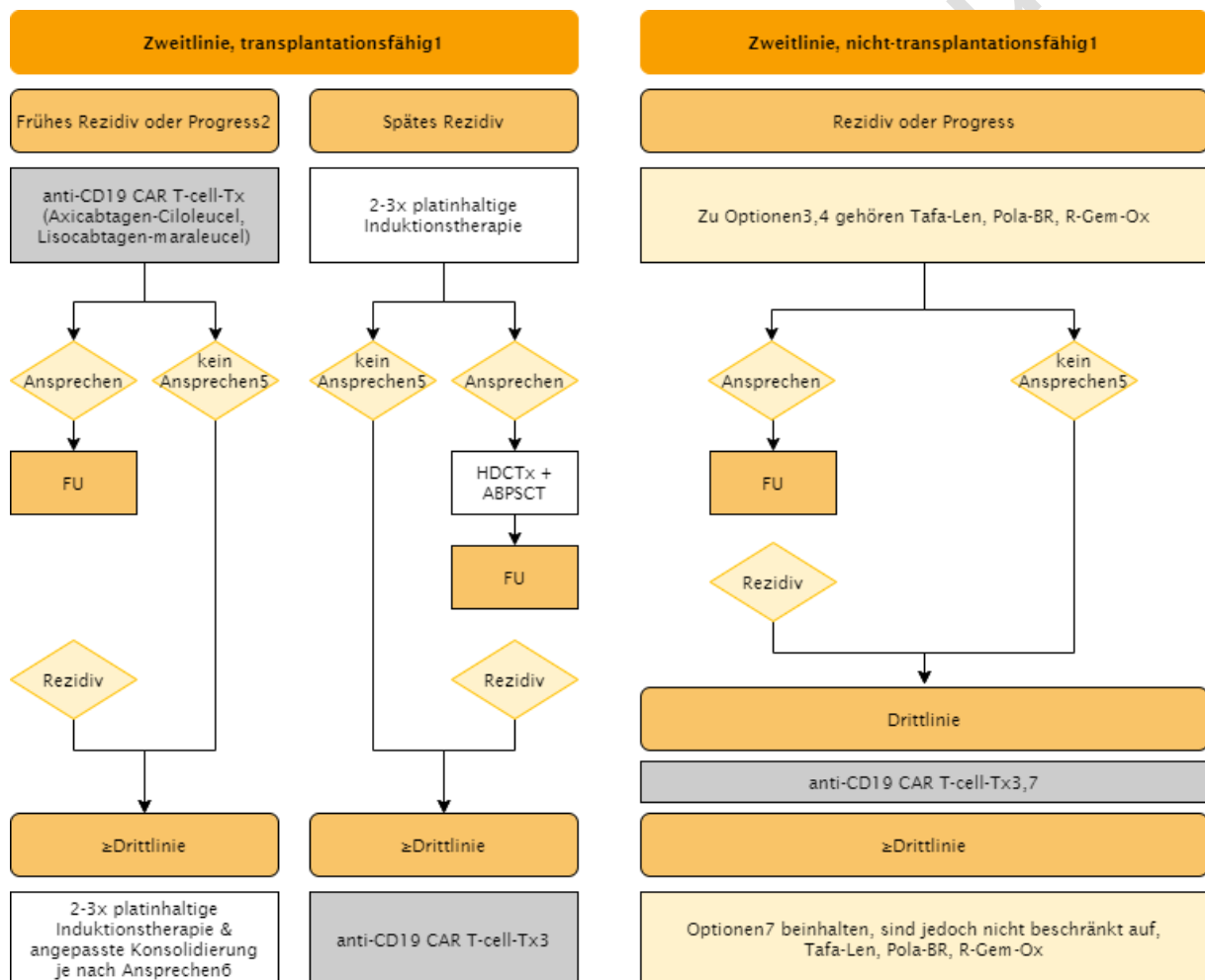


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL (Q1/22)

¹ Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT festzustellen. Die mit HDCT Therapie assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI festgestellt werden.

² Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.

³ Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-

Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig.
Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.

⁴ Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.

⁵ Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend der Lugano-Kriterien.

⁶ Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.

⁷ In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.

8.4.1. Therapie des ≥ 2 . Rezidivs in primär kurativer Intention

Die im Folgenden diskutierten Therapieoptionen wurden bisher nicht direkt gegeneinander oder gegen einen gemeinsamen Standardarm getestet, weshalb definitive Aussagen zur relativen Wirksamkeit nicht möglich sind. Im klinischen Alltag sind deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abzuwägen.

8.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei primär kurativer Therapieintention soll Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie angeboten werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.
	Starker Konsens

CAR (chimärer Antigen Rezeptor) T-Zell Produkte sind mit Phase II Studien zugelassen worden. Eine prospektiv randomisierte Studie mit einem Standardtherapiearm nach Versagen von mindestens zwei systemischen Vortherapien war zum Zeitpunkt der Zulassungsstudien aufgrund des Fehlens einer Standardtherapie nicht möglich. Es sind aktuell (Stand Q1/2022) zwei Produkte in Deutschland in der Klinik verfügbar, Tisagenlecleucel (Tisa-cel) und Axicabtagen Ciloleucel (Axi-cel). Der Aufbau der beiden CAR Konstrukte ist unterschiedlich. Sie nutzen unterschiedliche kostimulatorische Domänen (4-1BB für Tisa-cel und CD28 für Axi-cel), was biologisch und klinisch relevant sein kann. Präklinische Daten zeigen auf der einen Seite, dass 4-1BB im Vergleich zu CD28 zu einer geringeren Erschöpfung der CAR T-Zellen führt [578]. Auf der anderen Seite scheinen CAR T-Zellen mit CD28 als kostimulatorischer Domäne bei geringer Antigenexpression auf Tumorzellen mindestens in vitro besser zu wirken als CAR T-Zellen, welche 4-1BB basiert sind [579]. Die Verhältnisse bei der Anwendung im Menschen sind komplex und unverstanden, so dass die Ergebnisse der klinischen Studien nicht hinreichend durch die präklinischen Untersuchungen und Erkenntnisse erklärt werden können. Es gibt für detailliertere Informationen zu diesen Produkten zahlreiche Reviews, weshalb wir uns an dieser Stelle auf die klinischen Daten fokussieren [577][580].

In den zulassungsrelevanten Phase-II Studien JULIET (Tisagenlecleucel) und ZUMA-1 (Axicabtagene Ciloleucel) wurden insgesamt 115 bzw. 111 Patient*innen mit DLBCL,

tFL oder PMBL (nur ZUMA-1 Studie) behandelt [397][581]. In beiden Studien zeigte sich ein deutliches Therapieansprechen mit einer Gesamtansprechrate (komplette und partielle Remissionen) von 59% respektive 82% und einer kompletten Remissionsrate von 43% respektive 49% bei Patient*innen mit DLBCL in der dritten oder höheren Therapielinie. Im indirekten Vergleich hierzu liegt bei Patient*innen mit r/r DLBCL bereits in der Zweitlinientherapie mit konventioneller Immun-Chemotherapie das Gesamtansprechen bei lediglich 26% und die Rate an kompletten Ansprechen bei 7% [576]. Diese indirekten Vergleiche sind mit großer Vorsicht zu interpretieren. Der Unterschied in der Rate kompletter Remissionen ist jedoch so groß, dass er wahrscheinlich klinisch relevant ist. Es ist auch zu konstatieren, dass die CR Rate nur ein Surrogatparameter für die klinisch relevanten Überlebensendpunkte PFS und OS ist. Diesbezüglich sind Langzeitdaten mit einer mittleren Nachbeobachtung von mindestens 3 Jahren bisher leider nur als Abstrakt publiziert [574][573]. In der ZUMA-1 Studie (medianes FU, 39.1 Monate), betrug das mediane OS in der Population aller behandelten Patient*innen (101/111) 25,8 Monate und die geschätzte 4-Jahres OS Rate lag bei 44% [573]. In der JULIET Studie betrug das mediane OS aller behandelten Patient*innen (115/164) 11,1 Monate. Nach 36 Monaten betrug die OS Rate 36%. Unter den Patient*innen mit einer CR an Monat 6 (34/115) konnten 86% diese Remission noch nach 36 Monaten halten.

Die Daten zeigen insgesamt das Potential dieser Therapieform, eine komplette Remission bei Patient*innen mit DLBCL auch in der dritten und höheren Therapielinie zu erzielen und langfristig zu erhalten, andererseits aber auch, dass die Mehrzahl der Patient*innen nicht dauerhaft hiervon profitiert. Es ist auch zu beachten, dass die Zahl der behandelten Patient*innen nicht der Zahl der eingeschlossenen Patient*innen entspricht. Der Unterschied ist insbesondere in der JULIET Studie von Tisagenlecleucel groß. Ein Selektionsbias erscheint jedoch auch in der ZUMA-1 Studie durch die in dieser Studie angewendete fixe Slotvergabe möglich.

Quantitative, nicht jedoch qualitative Unterschiede der Produkte im Nebenwirkungsspektrum deuten sich im indirekten Vergleich an. CRS (Cytokine Release Syndrome) und ICANS (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) stehen für beide Konstrukte im Vordergrund [397][581]. Ein direkter Vergleich der CRS und ICANS Raten ist nicht möglich, da unterschiedliche Klassifikationen zur Einteilung herangezogen wurden. Während in der JULIET Studie ein CRS \geq Grad 3 in 22% der Patienten bzw. ein ICANS \geq Grad 3 in 12% der Patient*innen berichtet wurde, lag in der ZUMA-1 Studie die Rate des CRS \geq Grad 3 bei 13% bzw. die Rate des ICANS \geq Grad 3 bei 21%. In der ZUMA-1 Studie kam es zu einem Todesfall aufgrund eines Hämophagozytose-Syndroms. Die real-world Daten zu Tisagenlecleucel aus den USA, welche in 47 Patient*innen aus 26 Zentren erhoben wurden, zeigen sowohl für das CRS als auch ICAN \geq Grad 3 eine Rate von je 4,3%. Dem gegenüber stehen die ebenfalls in den USA erhobenen real-world Daten zu Axi-cel, welche in 76 Patient*innen erhoben wurden. Hier zeigte sich in 17% ein CRS \geq Grad 3 bzw. in 38% ein ICANS \geq Grad 3. Berichtet wurden außerdem zwei CRS bedingte Todesfälle und ein ICANS bedingter Todesfall [573][575]. Im Hinblick auf die befürchtete, dauerhafte B-Zell Aplasie durch die Eliminierung der gesunden B-Zellen nach Behandlung mit anti-CD19 CAR T-Zellen geben Langzeitdaten zu Axi-cel und Tisa-cel keinen Anlass zu der Annahme, dass hierdurch häufig sehr schwere Nebenwirkungen entstehen. Bei den Patient*innen mit einem dauerhaften Ansprechen zeigen sich bisher kaum relevante Nebenwirkungen durch eine B-Zell Aplasie, wobei auch hier nur Informationen in Form von Abstracts vorliegen und Volltextpublikationen abgewartet werden sollten [574][573]. Zusammengefasst zeigt sich nach Behandlung mit anti-CD19 gerichteten CAR T-Zellen ein überwiegend sehr gut kontrollierbares spezifisches Nebenwirkungsspektrum mit einer allenfalls sehr geringen Therapie-assoziierten Mortalität und mittelfristig bereits

auch relativ geringen Therapie-assoziierten Morbidität. Aus diesem Grund gilt das Nutzen-Risikoverhältnis eher als günstig, wobei ausstehende Langzeitdaten noch keine abschließende Beurteilung erlauben.

Eine Priorisierung der beiden zugelassenen Produkte ist nicht möglich, da kein direkter Vergleich vorliegt und der indirekte Vergleich aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien und unterschiedlicher Klassifikationssysteme für die Erfassung und Therapie von CAR-spezifischen Nebenwirkungen nicht möglich ist. Die Indikation muss individuell gestellt werden. Die Anwendung kann in Deutschland nur durch ein durch die Hersteller zertifiziertes Zentrum erfolgen. Die Anwendung in diesen Zentren ist überdies durch einen Kriterienkatalog des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) reglementiert. Die Indikationsstellung wird durch einen Indikationskriterienkatalog, der vom Kompetenzzentrum Onkologie (KCO) des Medizinischen Dienst der Kassen erstellt wurde, begleitet. Der Indikationskriterienkatalog ist nicht rechtswirksam, sondern dient den behandelnden Zentren als Anhalt für mögliche Regressforderungen durch die Krankenkassen.

Beide zugelassenen Produkte sind für erwachsene Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Aufgrund des unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien umfasst die FDA- und EMA-Zulassung von Axicabtagene Ciloleucel auch die Behandlung von Patienten mit PMBL sowie mit transformiertem follikulärem Lymphom nach Rezidiv oder refraktärem Krankheitsverlauf nach mindestens zwei Linien Chemoimmuntherapie. Dementsprechend ist das Label bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen.

Die Zulassung eines weiteren Produkts, nämlich von Lisocabtagene Maraleucel (Lisocel), ist für 2021/22 nach Versagen von zwei vorherigen systemischen Therapielinien in Europa zu erwarten. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat eine Zulassung bereits im Februar 2021 auf dem Boden der TRANSCEND Studie erteilt [572].

Die Selektion von Patient*innen, die sich für diese Therapie mehr oder weniger eignen, kann nicht gut begründet werden. In beiden Zulassungsstudien haben die aus der Chemotherapie bekannten und etablierten Risikofaktoren keine Prädiktion auf das Ansprechen zugelassen. Dies gilt insbesondere für das Alter mit einem Grenzwert von 60 Jahren sowie die genetisch determinierten COO Subgruppen (GCB und non-GCB) oder Risikofaktoren („double hit lymphoma“). Auch Chemotherapie-refraktäre Patient*innen können durch CAR T-Zelltherapie eine komplette Remission erreichen. Im weiteren Verlauf wurde für beide Produkte eine erhöhte LDH, die bereits als Risikofaktor aus dem IPI bekannt ist, als relevanter Risikofaktor beschrieben, ohne dass ein Therapieansprechen hierdurch ausgeschlossen und eine Selektion ermöglicht würde [574].

Insgesamt gibt es für dieses Therapieprinzip im Vergleich zu anderen Optionen in dieser klinischen Situation die meisten Daten aus prospektiv kontrollierten Studien, weshalb die Empfehlung zur Evaluation dieser Therapie relativ gut begründet ist. Krankheits-assoziierten Risikofaktoren für das Versagen der CAR T-Zelltherapie sind auch für alle anderen Therapieoptionen relevante Risikofaktoren, so dass die bekannten Risikofaktoren in der Abwägung verschiedener Therapieoptionen keinen Anhalt bieten. Klinisch relevante Unterschiede bestehen hinsichtlich der Verträglichkeit der verschiedenen Optionen. Bei kurativem Therapieziel ist hier insbesondere die allogene Stammzelltransplantation zu diskutieren.

Unabhängig von diesen Überlegungen ist durch die positiven ZUMA-7 und TRANSFORM Studien bereits in der Zweitlinientherapie die CAR T-Zelltherapie bei Hochdosis-fähigen Patient*innen indiziert. Sollte eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie bereits

in der Zweitlinientherapie durchgeführt worden sein, so gibt es keine belastbaren Daten für den Stellenwert der Wiederholung dieses Therapieprinzips.

8.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Daten zur allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) in der dritten oder höheren Therapielinie im Hinblick auf Sicherheit und Effektivität im Vergleich zu einer Standardtherapie aus prospektiv randomisierten Studien existieren nicht. Dieser Umstand ist der Tatsache geschuldet, dass es bis zur Zulassung der CAR T-Zelltherapie in dieser Situation keine Standardtherapie gab. Es gibt Daten aus einer einzigen prospektiv randomisierten, kontrollierten Studie [584]. Daten dieser Studie sind ein wichtiger Teil der Grundlage des GBA-Beschlusses „[Allogene Stammzelltransplantation \(SZT\) bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen \(B-Zell-NHL\) Stand: 19. Dezember 2019](#)“. Die Randomisierung betraf ausschließlich die Hinzunahme von Rituximab in die Therapiestrategie, so dass auch in dieser Studie kein Arm ohne alloSZT enthalten ist. Insgesamt wurden 84 Patient*innen in dieser DSHNHL R3 Studie behandelt, von denen 61 ein B-Zell NHL hatten. Es wurde eine myeloablative Konditionierung verwendet. Die hohe Inzidenz an akuter GvHD (graft versus host disease) während der laufenden Studie erforderte ein Amendement, mit dem ATG (Anti-Thymozytem Globulin) zur aGvHD Prophylaxe eingeführt wurde. Alle Patienten hatten zumindest 3 Therapielinien erhalten (Median 4), etwa die Hälfte eine autologe SZT. Kein*e Patient*in in dieser Studie war älter als 60 Jahre. Als ein relativ homogenes Subkollektiv kann die Kohorte von DLBCL mit Rezidiv nach autoSZT gelten, auch wenn deren Gesamtzahl eher klein ist (n=38, von denen n=22 ein Rezidiv nach autoSZT innerhalb von 12 Monaten hatten und somit als refraktär gelten). Die Auswertung dieser 38 DLBCL Patient*innen nach autoSZT erbrachte folgende Ergebnisse, die die Wirksamkeit in etwa abschätzen lassen: Das Gesamtüberleben betrug nach 1 Jahr: 50% [33; 65] und nach 5 Jahren 34% [20; 49]. Das mediane Überleben lag bei 15,2 Monaten [6,5; 41,3], was auch durch die frühe „non-relapse mortality“ (NRM, im Wesentlichen Therapie-assoziierte Mortalität) zu erklären ist. So betrug die NRM ohne ATG 1 Jahr nach alloSZT 57% (95%-KI: 42–73), wohingegen sie bei den Patient*innen mit ATG bei nur 10% (95%-KI: 4–25, n= 44) lag. Risikofaktoren innerhalb dieser Studie für das Therapieversagen war die Länge des Intervalls zwischen der auto- und alloSZT und das vorherige Ansprechen auf Chemotherapie („Chemo-Sensitivität“). Es ist auch zu beachten, dass das Alter per se, also unabhängig von Komorbiditäten, ein Risikofaktor für NRM bei der alloSZT in dieser Indikation ist [585]. Zudem ist der Allgemeinzustand als Risikofaktor beschrieben. Grundsätzlich wurde das kurative Potential der alloSZT in dieser Indikation in einer großen US amerikanischen Registeranalyse in ähnlichem Ausmaß beschrieben [582]. Die alloSZT kann somit ausgewählten Patient*innen mit aggressiven B-NHL und einem Rezidiv nach autologer SZT oder nach mehr als 2 systemischen Vortherapien eine potenziell kurative Behandlungsoption bieten, wobei das Nutzen-Risiko Verhältnis unter der Annahme eines andernfalls rasch fatalen Verlaufs akzeptabel erscheint [589]. Bei der Indikationsstellung sind

verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Das kurative Potential der alloSZT wurde in der DSHNHL R3 Studie für eine myeloablative Konditionierung beschrieben. Die Evidenz für den Nutzen der alternativen nicht-myeloablative Konditionierung (reduced intensity conditioning, RIC) in diesem Kollektiv ist nur aus Registeranalysen zu evaluieren. Eine EBMT Analyse hat für die RIC ähnliche Ergebnisse wie für die myeloablative Konditionierung gezeigt, die jedoch den Ergebnissen der autoSZT unterlegen waren [586]. In dieser EBMT Analyse waren jedoch Risikofaktoren in den Gruppen ungleich verteilt, so dass daraus keine allgemeinen Empfehlungen abgeleitet werden sollten. Hinsichtlich der Konditionierung ist die RIC eine Option bei alloSZT, die insbesondere bei älteren und komorbiden Patienten erwogen werden muss. Es gibt unterschiedliche Schemata. In retrospektiven Registeranalysen scheint Fludarabin in Kombination mit intravenösem Busulfan (6,4 mg/kg) insgesamt eine relative gute Lymphomkontrolle und geringe non-relapse mortality (NRM) Rate zu zeigen, wobei zahlreiche andere Schemata in klinischer Anwendung sind (zum Beispiel Fludarabine-Melphalan (Flu-Mel140), Fludarabine-Cyclophosphamid (Flu-Cy) mit oder ohne 2 Gy Ganzkörperbestrahlung (TBI). Es ist jedoch mit einer NRM nach 3 Jahren zwischen 20% und 40% zu rechnen [583]. Ein wesentlicher Faktor ist neben dem Alter der Patient*innen auch das Vorliegen von Begleiterkrankungen, die mittels HCT-CI evaluiert und in die Indikationsstellung einbezogen werden sollten [587][588][590].

Bei einem kurativen Potential der alloSZT, das im indirekten Vergleich in der Drittlinientherapie ähnlich zu dem der CAR T-Zelltherapie zu bewerten ist, sollte die Inzidenz von Langzeitfolgen wie chronischer GVHD in die Indikationsstellung einbezogen werden. In der DSHNHL-R3 Studie lag die kumulative Inzidenz einer ausgedehnten chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (extensive cGVHD) nach 3 Jahren bei 41% (95%-KI 30-52) in der Gruppe ohne Rituximab und 33 % (20-46) in der Rituximab-Gruppe (HR 0.91, 95%-KI 0.52-1.60; log-rank p=0.28). Somit ist dies eine sehr häufige langfristige Nebenwirkung, die in dieser Art bei der CAR T-Zelltherapie nicht existiert. Chronische GVHD ist sowohl mit Multimorbidität als auch mit eingeschränkter Lebensqualität vergesellschaftet und somit als sehr schwerwiegende Nebenwirkung zu beurteilen [591]. [591] Ähnliche schwerwiegende Ereignisse sind in den CAR T-Zellstudien bisher nicht beschrieben.

8.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden.
	Starker Konsens

8.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) hat bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung ein kuratives Potential. Das Versagen einer Zweitlinien Salvage-Therapie kann durch eine weitere Salvage-Therapie in manchen Fällen überkommen werden. Ist dies der Fall, kann die konsolidierende Hochdosischemotherapie langfristige Remissionen ermöglichen. Daten, die diese Annahme unterstützen, kommen aus einer retrospektiven Analyse der CORAL Studie [555]. In der Intent-to-treat-Analyse der Patienten ohne Ansprechen auf die erste Salvage Therapie lag die Gesamtansprechrate auf die Drittlinien-Chemotherapie (entsprechend der zweiten Salvage Therapie) bei 39 %, wobei 27 % eine CR oder unbestätigte CR und 12 % eine PR aufwiesen. Von den 203 Patient*innen wurden schließlich 64 (31,5 %) transplantiert (autoSZT 56, alloSZT 8). Das mediane Gesamtüberleben (OS) der gesamten Population betrug 4,4 Monate. Das OS verbesserte sich signifikant bei Patient*innen mit einem niedrigeren tertiären International Prognostic Index (IPI), bei Patient*innen, die auf eine Drittlinienbehandlung ansprechen, und bei transplantierten Patient*innen mit einem 1-Jahres-OS von 41,6 % im Vergleich zu 16,3 % bei den nicht transplantierten Patient*innen ($P < 0,0001$). In der multivariaten Analyse sagten IPI bei Rückfall (Hazard Ratio (HR) 2,409) und Transplantation (HR 0,375) unabhängig voneinander das Gesamtüberleben voraus. Die Relevanz dieser Studie für heutige Therapieentscheidungen ist jedoch unklar, da mehr als ein Drittel aller Patient*innen in der CORAL Studie in der Erstlinientherapie keine kombinierte Immun-Chemotherapie mit Rituximab erhalten hatten. Nach der heute bei allen Patient*innen angewendeten kombinierten R-CHOP basierten Erstlinientherapie sind die Rezidive jedoch erheblich schwieriger zu behandeln und daher der Salvagetherapie-Wechsel wahrscheinlich nicht mehr vergleichbar effektiv. Hingegen sind verfügbare alternative therapeutische Optionen tendenziell weniger effektiv, je später im Verlauf sie eingesetzt werden. Die Frage des Salvage-Wechsels und der Hochdosistherapie mit autoSZT bei refraktären Patient*innen ist klinisch nicht sehr relevant, da in der Vorbereitung auf eine alternative Drittlinientherapie mit alloSZT oder CAR T-Zellen bei unzureichendem Ansprechen auf die erste Salvage Therapie eine Bridging Therapie erfolgen muss. Diese Bridging Therapie ist in der Regel eine zweite Salvage Therapie, so dass den Patient*innen in jedem Fall die Chance eines Ansprechens auf eine erneute Salvage Therapie ermöglicht und eine Konsolidierung dieses Ansprechens in jedem Fall erfolgen wird.

8.4.2. Therapie des ≥ 2 . Rezidivs in primär palliativer Intention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“)

In diesen Therapiesituationen gibt es viele Optionen, die konventionelle Immun-Chemotherapie, „antibody-drug conjugates“ (ADC), Antikörper und zielgerichtete Substanzen („small molecules“) umfassen. Da es keine vergleichenden Studien mit einer gemeinsamen Standardtherapie gibt, sind Aussagen zur relativen Wirksamkeit der verschiedenen Optionen mit großer Unsicherheit behaftet. Im klinischen Alltag müssen deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abgewogen werden. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL in palliativer Intention ist die Remissionsinduktion zur Kontrolle oder Minderung Krankheits-bedingter Beschwerden. In der palliativen Situation erscheint es oft angemessen, eine Therapie mit einer möglichst geringen Belastung der Patient*innen zu wählen. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention ist die Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung der geplanten Therapie („Bridging“). Sowohl die CAR T-Zelltherapie als auch die allogene SZT benötigen in der klinischen Praxis oft mehrere Wochen bis zur Anwendbarkeit. Diese Zeit muss möglichst ohne weiteren Progress der Grunderkrankung gestaltet werden, um das Potential der kurativ intendierten Therapie voll auszuschöpfen. In dieser Indikation ist das Potential zur Remissionsinduktion relativ zur Verträglichkeit tendenziell höher zu bewerten.

8.16	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Für Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immun-Chemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung <p>angeboten werden.</p> <p><i>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</i></p>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Grundsätzlich sind keine prospektiv vergleichenden Studien zu den verschiedenen Therapieoptionen verfügbar, so dass für jede*n Patient*in das Nutzen-Risiko Verhältnis aller Optionen individuell abzuwägen ist.

Die Datenlage zu Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, sowie für Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ist in der Zweitlinientherapie beschrieben und diskutiert (siehe [Kapitel 8.3.2](#)).

Die Indikation zu einer erneuten Immun-Chemotherapie ist vor allem von der Art der Vortherapien und der Dauer der letzten Remission abhängig. Es gibt keine Hinweise, dass eine Polychemotherapie in einer palliativen Therapiesituation einen Vorteil

hinsichtlich Überlebensendpunkten oder Lebensqualitätsaspekten gegenüber einer Monotherapie, jeweils in Kombination mit einem CD20 Antikörper, hat. Polychemotherapien sind jedoch regelhaft toxischer als Monotherapien, so dass die Indikation für eine Polychemotherapie mit Blick auf das palliative Therapieziel in der Regel kritisch zu stellen ist.

Es gibt zahlreiche verfügbare geno- und zytotoxische Medikamente, die hier nicht alle diskutiert werden können. Unterschiede liegen in der Applikationsform (intravenös zum Beispiel Pixantrone, Gemcitabin, Bendamustin oder oral zum Beispiel Etoposid oder Trofosfamid), und vor allem dem Nebenwirkungsspektrum. Die Indikation für einen bestimmten Wirkstoff wird durch viele Faktoren beeinflusst. Sie richtet sich in der Regel nach den bereits stattgehabten Therapien, um erfolglose Wiederholungen zu vermeiden, nach bestehenden Komorbiditäten, deren Verschlechterung durch bekannte Nebenwirkungen zu erwarten wäre, und nach Alter, Allgemeinzustand und zu erwartender Überlebenszeit, um die Therapieintensität an diese Gegebenheiten anzupassen. In der größten Studie wurde die Kombination von Pixantrone und Rituximab gegen Gemcitabin und Rituximab prospektiv randomisiert geprüft [595]. Diese Arbeit bietet einen Anhalt, welche Ergebnisse mit diesem palliativen Ansatz zu erwarten sind. Insgesamt wurden 312 Patient*innen randomisiert (mittleres Alter 73 Jahre). Das mediane PFS betrug 7,3 Monate mit Pixantron + Rituximab (PIX + R) und 6,3 Monate mit Gemcitabin + Rituximab. Das mediane OS betrug 13,3 Monate mit PIX + R und 19,6 Monate mit GEM + R. Die ORR betrug 61,9% bzw. 43,9% und die CR-Rate 35,5% bzw. 21,7%. Bendamustin in der Kombination mit Rituximab erscheint im indirekten Vergleich etwas weniger effektiv [569]. In einer Phase II Studie betrug die ORR 45,8% (CR Rate 15,3%, PR Rate 30,5%). Das mediane PFS lag bei 3,6 Monaten. Zu den hämatologischen Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gehörten Neutropenie (36 %), Leukopenie (29 %), Thrombozytopenie (22 %) und Anämie (12 %). Die Toxizität ist abhängig von der Dosierung, die hier bei 120 mg/m²/d an 2 Tagen lag. Die Möglichkeit einer geringeren Dosierung von 90 mg/m²/d ist in palliativer Intention zu bedenken.

Insbesondere bei Chemotherapie-refraktären Patient*innen ist die Anwendung einer erneuten Immunchemotherapie auch bei Substanzklassenwechsel in der Regel erfolglos. Die CR Rate in dieser Situation liegt deutlich unter 10% [576]. Insofern wären grundsätzlich von der konventionell genotoxischen Chemotherapie unterschiedliche Therapieansätze eine wünschenswerte Option. Das molekulare Verständnis des DLBCL hat neben prognostischen Faktoren (zum Beispiel double hit DLBCL, s. Kapitel 5) auch potentiell prädiktive Faktoren für zielgerichtete Substanzen identifiziert. Hierbei handelt es sich jedoch um ein sehr aktives Forschungsfeld, welches hier nur cursorisch abgebildet werden kann.

Ein wichtiges molekular identifiziertes Ziel ist die onkogene Aktivierung des B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweges. Der ABC-COO Subtyp des DLBCL erwirbt selektiv Mutationen, die eine chronisch aktive BCR-Signalübertragung zur Folge haben. Ibrutinib, ein Inhibitor der BCR-Signalübertragung, hat in einer klinischen Phase 1/2 Studie, an der 80 Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL teilnahmen, bei 37% (14/38) der Patient*innen mit ABC-DLBCL zu einem vollständigen oder teilweisen Ansprechen geführt, aber nur bei 5% (1/20) der Patienten mit GCB-DLBCL (P = 0,0106)[589]. ABC-type DLBCL mit Mutationen in *CD79A/B* sprachen häufig auf Ibrutinib an (5/9; 55,5%), insbesondere solche mit gleichzeitigen *MYD88* Mutation (4/5; 80 %), was sich durch die Kooperation zwischen den BCR- und toll-like Rezeptor-Signalwegen vereinbar ist. Absolut die meisten Remissionen traten jedoch bei ABC-DLBCL auf, die keine BCR-Mutationen aufwiesen (9/29; 31 %), was darauf hindeutet, dass die onkogene BCR-Signalübertragung bei ABC keine BCR-Mutationen erfordert und durch nicht genetische Mechanismen ausgelöst werden kann. Die Verträglichkeit von

Ibrutinib in dieser Studie unterschied sich nicht von dem bekannten Verträglichkeitsprofil aus dem zugelassenen Bereich, so dass für selektionierte ABC oder non-GCB DLBCL Patienten Ibrutinib eine gute Option zur Remissionsinduktion sein kann. Die Remissionen sind in der Regel nicht dauerhaft und sind von weiteren Maßnahmen zu konsolidieren. Ibrutinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Ebenfalls tendenziell beim non-GCB DLBCL etwas wirksamer als beim GCB-type scheint Lenalidomid zu sein. In einer randomisierten Studie erhielten 102 DLBCL-Patient*innen (nach IHC: non-GCB, n = 54; GCB, n = 48) 1 Dosis Lenalidomid oder eine Therapie nach Maßgabe des Behandlers („investigator´s choice“, IC) [592]. Insgesamt hatten Lenalidomid-behandelte Patient*innen eine ORR von 27,5 % gegenüber 11,8 % bei IC (die ORRs waren unabhängig vom IHC-definierten DLBCL-Subtyp ähnlich). Das mediane PFS war bei Patient*innen, die Lenalidomid (13,6 Wochen) im Vergleich zu IC (7,9 Wochen; P = 0,041) länger. Im Gegensatz zur BTK Inhibition mit Ibrutinib ist Lenalidomid bei GCB-type DLBCL nicht wirkungslos. Für die Kombination von Lenalidomid und Ibrutinib wurden bei non-GCB DLBCL Patient*innen ebenfalls Ansprechraten im oben genannten Bereich berichtet [593]. Lenalidomid ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist. Durch die Zulassung von Lenalidomid in Kombination mit Tafasitamab in frühere Linien, wird es selten zu der Fragestellung kommen, Lenalidomid als single agent in dieser späten Linein kommen.

Unabhängig vom der COO ist die Blockade des nukleären Exports ein neues Wirkprinzip, bei dem das Exportin1-Protein (XP01) inhibiert wird. Der oral verfügbare Inhibitor Selinexor bindet an XP01 und stoppt blockiert somit den Export von Tumorsuppressoren aus dem Zellkern [594]. Selinexor ist durch die FDA seit 2021 für das rezidierte oder refraktäre DLBCL zugelassen. Die FDA Zulassung basiert auf der SADAL Studie, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Studie bei Patient*innen mit DLBCL, die zuvor 2 bis 5 Therapien erhalten hatten. An der Studie nahmen 134 Patient*innen teil, die wöchentlich 60 mg Selinexor erhielten [588]. Die wichtigsten Endpunkte waren die Gesamtansprechraten (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Die ORR für die Behandlung betrug 29%, wobei 13% der Patienten eine CR erreichten. Von den 39 Patient*innen, die zumindest eine PR erreichten, hielten 38% die Dauer des Ansprechens mindestens 6 Monate lang aufrecht, und 15% hatten eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind bei DLBCL Patienten Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verstopfung, Erbrechen und Pyrexie. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei fast der Hälfte aller Patient*innen auf (46%), am häufigsten waren dies Infektionen. Selinexor ist aktuell nicht (Stand 01/2022) durch die EMA zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Die Überlegung, bei ausgewählten Patient*innen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL eine Strahlentherapie (RT) als Teil des Salvage-Programms in Betracht zu ziehen, stützt sich auf Daten zu den Rückfallmustern und auf retrospektive Serien, die eine verbesserte lokale Kontrolle und bessere klinische Ergebnisse bei Patient*innen zeigen, die eine RT im Rahmen einer autoSZT erhalten haben. Bei Patient*innen, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, kann die RT eine wirksame Linderung von Lymphom-bedingten Beschwerden bewirken, wenn die rezidierte/refraktäre Erkrankung lokalisiert ist. Es wurden in einer größeren retrospektiven Arbeit 370 Anwendungen palliativer RT bei 217 Patient*innen ermittelt. Die Analyse dieser RT zeigte ein klinisches und/oder radiologisches Ansprechen bei 230 (83%) der 276 Behandlungen. Die lokale Kontrolle nach palliativer RT betrug nach 6 Monaten 66,7 %. Das Ansprechen auf eine Erstlinien-Chemotherapie und eine geringere Läsionsgröße

waren mit besseren lokalen Progressionsraten verbunden (HR, 0,2; $P < .001$ bzw. HR, 0,5; $P = .020$). Die Faktoren der RT-Dosisfraktionierung waren in keiner Analyse signifikant. Die Strahlentherapie kann somit als eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation gelten.

9. Rehabilitation und Nachsorge

Arbeitsgruppenleitung: Julia Thiemer, Ulrich Dührsen

Weitere Autor*innen: Lale Umutlu, Bettina Toth, Thorsten Persigehl, Frank-Michael Köhn, Sabine Kliesch, Ulrike Holtkamp, Dirk Hellwig, Carsten Kobe, Markus Dietlein, Geothy Chapurakal, Bettina Böttcher, Walter Baumann

9.1. Rehabilitation

Julia Thiemer, Walter Baumann

9.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patient*innen sollen während oder nach der Akutbehandlung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms über die Durchführung einer ambulanten oder stationären Rehabilitationsmaßnahme beraten werden.
	Starker Konsens

9.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom sollen frühzeitig eine Beratung im Hinblick auf die sozialrechtlichen Folgen eines Reha-Antrages und die Gewährleistung ihrer sozialen Sicherung erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Patient*innen, die aufgrund eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) behandelt werden, haben in der Regel eine gute Prognose. Nach Abschluss der Akutbehandlung stehen jedoch häufig lang anhaltende Folgestörungen im Vordergrund, die sich beispielsweise in Form einer verringerten Leistungsfähigkeit, neurologischen Problemen wie polyneuropathischen Beschwerden, Depression oder einer Fatigue-Symptomatik oder kardialen und endokrinologischen Störungen äußern. Diese führen oft zu einer verminderten Lebensqualität im Alltag und können zu einer Erwerbsminderung oder Pflegebedürftigkeit führen.

Eine medizinische Rehabilitation kann in erheblichem Maße dazu beitragen, dass Patient*innen mit DLBCL krankheits- und therapiebedingte (somatische, psychische, soziale) Funktionseinschränkungen überwinden und in ihren beruflichen, sozialen und familiären Alltag zurückkehren können. Insbesondere die Wiederaufnahme der Erwerbstätigkeit von Krebspatient*innen kann dadurch unterstützt werden [598]. Die Rückkehr in das Berufsleben verbessert umgekehrt die Lebensqualität von Krebsüberlebenden.

Eine medizinische Rehabilitationsleistung ist indiziert, wenn dadurch eine Verringerung dieser Funktionseinschränkungen (im Sinne einer positiven Rehabilitationsprognose) zu erwarten ist. Patient*innen müssen ausreichend belastbar, selbsthilfefähig und motiviert sein, um an den rehabilitativen Therapieangeboten zielgerichtet mitwirken zu können.

Eine medizinische Rehabilitation wird beantragt, wenn die Erst- oder Rezidivbehandlung eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms abgeschlossen ist. Ggfls. noch weiterlaufende Therapien sind kein Ausschlussgrund für die Beantragung. Auch nach einer Stammzelltransplantation oder CAR T-Zelltherapie ist eine Rehabilitation möglich und sinnvoll [597]. Bei der Auswahl der Einrichtung ist es erforderlich, auf einen entsprechenden Schwerpunkt der Rehabilitationsklinik zu achten [599].

Eine sozialrechtliche Beratung im Zusammenhang mit einem Rehabilitationsantrag ist für Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom frühzeitig erforderlich. Die Beantragung wird innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Akutbehandlung gestellt. Die rechtlichen Grundlagen für die Durchführung von Rehabilitationsmaßnahmen sind an verschiedenen Stellen im Sozialgesetzbuch hinterlegt [600]. In den meisten Fällen wird der Antrag an die gesetzliche Rentenversicherung als Rehabilitationsträger zu richten sein, denn bei onkologischen Erkrankungen gilt ausnahmsweise deren Zuständigkeit neben erwerbstätigen Versicherten auch für Rentenbeziehende und Familienangehörige. Ggfls. wird auch die gesetzliche Krankenkasse oder der Unfallversicherungsträger (bei anerkannter Berufskrankheit) angesprochen. Die Antragsberatung berücksichtigt die sozialrechtlichen Konsequenzen für andere Leistungsbereiche (z.B. ggf. Umdeutung in Rentenantrag). Für Verbeamtete gelten vergleichbare Regelungen, bei nicht gesetzlich versicherten Patient*innen werden die spezifischen Leistungsvoraussetzungen geklärt. In Nordrhein-Westfalen erfolgen Anträge über die Arbeitsgemeinschaft Krebsbekämpfung.

Die medizinische Rehabilitation wird in der Regel in Rehabilitationskliniken durchgeführt, die auf die Versorgung von hämatologisch-onkologischen Patient*innen spezialisiert sind und vom zuständigen Kostenträger vorgeschlagen werden. Die regelhafte Dauer von 3 Wochen kann je nach Funktionseinschränkung verlängert werden. Eine ambulante Durchführung ist wegen der geringen Zahl von wohnortnahen Angeboten nur im Ausnahmefall möglich.

Aufgrund der hohen Variabilität der Erkrankung durch ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und dessen Behandlungsverlaufs richten sich auch die rehabilitativen Therapieangebote an den spezifischen Beeinträchtigungender Patient*innen aus. Zu diesem Zweck werden für jede*n Patient*in die spezifischen Rehabilitationsziele definiert und in einem individuellen Reha-Therapieplan umgesetzt. Der Therapieplan beinhaltet ein multiprofessionelles Behandlungskonzept und setzt sich aus Sport- und physiotherapeutischen Trainingsprogrammen, ergotherapeutischen Behandlungen, psychoonkologischen Gesprächs- und Therapieangeboten (Krankheitsbewältigung, Entspannungstechniken), Veranstaltungen zur Edukation von Patient*innen und Beratung in Bezug auf sozialrechtliche Themen (Schwerbehinderung, Leistungen aus der Pflegeversicherung, etc.) und ggf. über die Versorgung mit Hilfsmitteln zusammen.

Im Rahmen der ärztlichen Aufnahmeuntersuchung in der Rehabilitationseinrichtung werden erkrankungs- und therapiebedingte Funktionsstörungen erfasst und in einem individuellen Behandlungsplan berücksichtigt. Wichtig dabei ist, dass die Funktionsstörungen des*der Patient*in ganzheitlich angegangen werden, um so nicht nur somatische Beschwerden oder Beeinträchtigungen zu behandeln, sondern den*die Patient*in in die Lage zu versetzen, für seinen*ihren Alltag, berufliche Tätigkeit,

persönlichen Beziehungen und emotionales Erleben Handlungsfähigkeit wiederzuerlangen und umzusetzen.

Ein besonders wichtiger Aspekt bei der Betreuung von Krebsüberlebenden im Erwerbsalter liegt in der Tatsache, dass Patient*innen mit malignen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für Armut haben. Erkrankungs- und therapiebedingte Funktionsstörungen führen häufig zu Arbeitslosigkeit, Frühberentung, geringerem Einkommen und niedrigerem sozioökonomischem Status ([601][596]). Im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahme ist daher erforderlich zu prüfen, welche Möglichkeiten zur medizinisch-beruflichen Rehabilitation erforderlich sind (beispielsweise Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben).

Der ärztliche Entlassungsbericht der Rehabilitationsklinik beinhaltet bei Patient*innen im erwerbsfähigen Alter auch eine sozialmedizinische Beurteilung in Bezug auf die bisherige berufliche Tätigkeit und die Erwerbsprognose auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt hinsichtlich erkrankungs- bzw. therapiebedingter Einschränkungen und des zeitlichen Umfangs der beruflichen Tätigkeit.

Je nach Einschätzung wird auf Grundlage dieser Beurteilung eine Umdeutung in einen Rentenanspruch durch den Rentenversicherungsträger vorgenommen.

9.2. Nachsorge zur Erkennung von Rezidiven

Ulrich Dührsen

9.2.1. Routinemäßige Kontrolluntersuchungen

9.2.1.1. Zeitliches Intervall

9.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei asymptomatischen Patient*innen mit erfolgreich behandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom sollten in den ersten beiden Jahren nach Therapieende Kontrolluntersuchungen alle 3 Monate, im dritten bis fünften Jahr alle 6 Monate und ab dem sechsten Jahr alle 12 Monate durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Die erste Zeit nach Erreichen einer Remission ist durch die Erholung von den Nebenwirkungen der Behandlung und die Wiedereingliederung in das soziale Umfeld gekennzeichnet. Um diese Vorgänge zu überwachen und ärztlich zu unterstützen, erscheinen Nachsorgeuntersuchungen in dreimonatigen Abständen sinnvoll [602][60]. Die meisten Krankheitsrückfälle ereignen sich beim DLBCL innerhalb der ersten zwei Jahre [603]. Daher werden die 3-Monatsintervalle in den ersten beiden Jahren nach Therapieende beibehalten. Bei zufriedenstellender Erholung von der Behandlung und fehlenden Hinweisen auf einen Krankheitsrückfall werden die Nachsorgeintervalle in den folgenden drei Jahren auf 6 Monate und ab dem sechsten Jahr auf 12 Monate verlängert [60][602]. Dies sind auf klinischer Erfahrung beruhende Empfehlungen. Systematische Untersuchungen zu den Nachsorgezeitpunkten liegen nicht vor [604]

9.2.1.2. Diagnostik

9.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten eine ausführliche Anamnese (neu aufgetretene Beschwerden, z.B. Schmerzen oder B-Symptome, von Patient*innen bemerkte körperliche Veränderungen, z. B. Lymphknotenschwellungen), eine körperliche Untersuchung und eine Bestimmung des Blutbilds und der Laktatdehydrogenase-Aktivität im Serum erfolgen.
	Starker Konsens
9.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	In der Nachsorge asymptomatischer Patient*innen in kompletter metabolischer Remission sollte außerhalb klinischer Studien auf eine routinemäßige Bildgebung mit CT oder PET/CT verzichtet werden.
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕ Rezidiverkennung ⊕⊕⊕⊕ Rezidivfreies Überleben	[605]; [606]; [607]; [608]; [609]; [610]
	Starker Konsens
9.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei fehlender kompletter metabolischer Remission sollte eine weitere Abklärung, z.B mittels Biopsie oder einer weiteren Bildgebung mit CT oder PET/CT zur Anwendung kommen. <i>CAVE: Eine PET/CT in der Nachsorge ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</i>
	Starker Konsens

9.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>In klinischen Studien mit zeitabhängigen Endpunkten (z.B. Zeit bis zur Progression, progressionsfreies Überleben) kann in der Nachsorge eine Bildgebung mit CT oder PET/CT durchgeführt werden.</p> <p><i>CAVE: Eine PET/CT in der Nachsorge ist im ambulanten Sektor kein Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert, Stand März 2022).</i></p>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Aufgrund der raschen Tumorzellvermehrung manifestiert sich ein DLBCL-Rückfall häufiger zwischen als an den geplanten Nachsorgezeitpunkten. In sieben 30-113 Rezidivpatient*innen umfassenden Studien lag der Anteil an Rückfällen, die aufgrund von Angaben von Patient*innen diagnostiziert wurden, im Median bei 86% (Spannbreite: 60-91%) [626][624][622][621][620][614][613]. Exemplarisch ist eine Studie von 30 DLBCL-Patient*innen, die nach einer Standard-Immunchemotherapie eine komplette Remission erreichten und während einer konsequent durchgeführten Routinenachsorge einen Rückfall erlitten [626]. Acht Patient*innen (27%) stellten sich aufgrund von neuen Krankheitserscheinungen außerplanmäßig beim Onkologen, fünf (17%) in der Notaufnahme und drei (10%) bei ihren Hausärzt*innen vor. Zehn Patient*innen (33%) berichteten beim planmäßigen Termin über neue Krankheitserscheinungen, die auf ein Rezidiv zurückzuführen waren. Nur bei vier (asymptomatischen) Patient*innen (13%) war die routinemäßige Diagnostik selbst für die Rezidiverkennung verantwortlich, in zwei Fällen die körperliche Untersuchung (7%) und in je einem Fall die Computertomographie bzw. das Blutbild (3%) [626]. In vier 30-113 Rezidivpatient*innen umfassenden Studien wurden die von den Patient*innen selbst bemerkten Krankheitserscheinungen spezifiziert: Lymphknotenschwellungen oder andere körperliche Veränderungen (23-47%) waren am häufigsten, gefolgt von Schmerzen (23-45%), respiratorischen Symptomen (3-18%), B-Symptomen (0-14%), zentralnervösen Symptomen (0-13%) und gastrointestinalen Beschwerden (0-7%) [626][621][620][613]

Angesichts der hohen Rate zwischen den Terminen manifest werdender Rezidive liegt der Wert der Nachsorgeuntersuchungen in erster Linie in einer stabilen Bindung mit den Patient*innen mit ständiger Verfügbarkeit eines*einer mit dem Krankheitsverlauf vertrauten Arztes*Ärztin. Bei den planmäßigen Nachsorgeterminen werden die Anamnese und die körperliche Untersuchung in den hierzu vorliegenden Studien nicht in Frage gestellt. Die Lugano-Leitlinie empfiehlt darüber hinaus bei jeder Vorstellung orientierende Laboruntersuchungen (Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte, Blutzucker, LDH) [60]. Blutbildveränderungen geben Hinweise auf Knochenmarkrezidive und therapieinduzierte Myelodysplasien und Leukämien. Die LDH zeichnete sich in einer älteren Studie durch eine recht hohe Sensitivität (65%) und Spezifität (85%) für ein Rezidiv aus [613]. Ihre Bedeutung wird in einer anderen Studie in Frage gestellt [626].

Eine im Jahre 2016 publizierte, 11 retrospektive Lymphomstudien umfassende Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass eine routinemäßige Bildgebung (meist CT) in der Nachsorge nicht zu empfehlen ist [604]. In sämtlichen Studien war der Anteil klinisch manifest werdender Rezidive höher als der Anteil durch Routinebildgebung erkannter Rückfälle. In keiner Studie fand sich ein Überlebensvorteil zugunsten der

Routinebildgebung. Dies galt auch, wenn nur Studien zum DLBCL [605][606][608][615], DLBCL und folliculärem Lymphom Grad 3 [620], aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen [621] oder aggressiven Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphomen [607] berücksichtigt wurden. In der größten, 1221 DLBCL-Patient*innen umfassenden Studie lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei klinischer Diagnose eines Rezidivs bei 91% und bei Rezidiventdeckung durch Routinebildgebung (CT oder PET/CT) bei 92% [606]. Ein Vorteil der Routinebildgebung ließ sich weder für günstige noch für ungünstige Risikogruppen des Internationalen Prognostischen Index nachweisen.

Die routinemäßige Nachsorge mittels PET/CT war in den vorliegenden Studien durch einen hohen negativen (99-100%) und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert (25-77%) gekennzeichnet [619][610][612]. Letzteres beruhte auf einer Häufung falsch-positiver Befunde, die weitere, manchmal belastende diagnostische Maßnahmen nach sich zogen. In der jüngsten, 118 DLBCL-Patient*innen umfassenden Studie lag der positive prädiktive Wert der Nachsorge-PET/CT bei 52%, d.h. fast die Hälfte der pathologischen PET/CT-Befunde war nicht auf ein Lymphomrezidiv zurückzuführen [610]. Ein Vergleich von 41 mittels PET/CT überwachten Patient*innen mit 41 Patient*innen gleichen Ausgangsrisikos ohne Routinebildgebung erbrachte keine signifikanten Unterschiede im rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben [610]. In einem entscheidungsanalytischen Modell ergab sich unter vorteilhaften Annahmen für die bildgebenden Verfahren für eine Kohorte 55-jähriger DLBCL-Patient*innen in kompletter Remission ein durchschnittlicher Überlebensgewinn von 11 bzw. 15 Tagen, wenn in den ersten beiden Jahren der Nachsorge zusätzlich zur Vorstellung bei einem*einer Arzt*Ärztin Routine-CT- oder -PET/CT-Untersuchungen in halbjährlichen Abständen angeordnet wurden [609]. Die Routine-Bildgebung war mit erheblichen Mehrkosten verbunden. Die Untersuchung berücksichtigte nicht, dass CT- und PET/CT-Untersuchungen mit wiederkehrender Angst und Verunsicherung [616] und einer nicht unerheblichen Strahlenexposition verbunden sind [617].

Die effektive Strahlendosis einer Kontrastmittel-CT zeigte in einer 2009 in den USA durchgeführten Studie in Abhängigkeit von Gerätetyp, Untersuchungsdauer und Körperbau starke Schwankungen (Median [Spannbreite] für ein CT des Kopfes: 2 mSv [0,3-6]; Hals: 4 mSv [0,7-9]; Thorax: 8 mSv [2-19]; Abdomen und Becken: 16 mSv [4-45]) [617]. Eine PET entsprach in einer 2005 in Deutschland durchgeführten Studie einer effektiven Dosis von 5,7-7,0 mSv [45]. Eine gleichzeitig durchgeführte Low-Dose-CT erhöhte die Dosis um 1,3-4,5 mSv, eine diagnostische Kontrastmittel-CT um 14,1-18,6 mSv. Schätzungen zufolge liegt die durchschnittliche Rate CT-bedingter Neoplasien bei 1:1000 pro 10 mSv, wobei etwa die Hälfte der Erkrankungen letal verläuft [62]. Das Risiko für die CT-bedingte Auslösung eines Malignoms ist bei jungen Menschen höher als bei alten. Frauen sind gefährdeter als Männer [627]. Die genannten Berechnungen beruhen auf Beobachtungen nach dem Atombombeneinsatz in Hiroshima und Nagasaki und sind hinsichtlich des tatsächlichen Risikos unsicher [618]. Einen negativen Einfluss radiologischer Strahlenexposition auf die Gesundheit legt eine Studie von 4874 Patient*innen mit kurativ behandelten Non-Hodgkin-Lymphomen nahe, in der die Zweitmalignom-Inzidenz mit der Anzahl durchgeführter CTs korrelierte [625]. Eine deutsche Studie zur kumulativen Strahlenexposition von 99 Patient*innen mit Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphom ermittelte in einer Modellrechnung aus den zusammengetragenen individuellen Dosisdaten der Strahlendiagnostik von initialer Diagnostik bis fünf Jahre nach Therapieabschluss eine Rate von einem zusätzlichen Zweitmalignom pro 100 Fällen durch die Strahlendiagnostik [623].

Zum Wert konventioneller radiologischer und sonografischer Untersuchungen in der Nachsorge existieren keine Daten. Prinzipiell erlauben diese Methoden eine

Orientierung über Bereiche, die der körperlichen Untersuchung nicht zugänglich sind. Eine Röntgenuntersuchung des Thorax scheint insbesondere bei ausgedehnter Primär-Manifestation im Brustkorb geeignet, um die Stabilität einer Remission zu dokumentieren. Aufgrund der – wenn auch geringen – Strahlenbelastung (effektive Dosis 0,02-0,04 mSv) [611] wird die Indikation streng gestellt. Die Ultraschalluntersuchung ist geeignet, asymptomatische Krankheitsrückfälle in Abdomen und Retroperitoneum ohne Gefährdung der Patient*innen zu erkennen. Etwa zwei Drittel bis drei Viertel aller Rezidive ereignen sich im Bereich einer Primärmanifestation[624][613]

Bei Patient*innen, die unter der Therapie keine komplette metabolische Remission erreichen, ist die Rückfallgefahr groß. Wenn eine Klärung des Restbefundes durch eine Biopsie und/oder andere diagnostische Verfahren nicht gelingt, kann ein vom Vorgehen bei kompletter Remission abweichendes Verhalten gewählt werden, das kürzere Kontrollintervalle und bildgebende Verfahren mit CT oder PET/CT einschließen kann.

Unsere Erkenntnisse zum Verlauf des DLBCL stammen zum großen Teil aus Behandlungsstudien, in denen das Auftreten oder Ausbleiben einer Progression oder eines Rezidivs durch systematisch durchgeführte bildgebende Untersuchungen, insbesondere CT, dokumentiert wird. Auch der Nutzen neuer Medikamente wird meist durch bildgebende Verfahren definiert. Im Nachsorgeteil von Behandlungsstudien sind daher bildgebende Untersuchungen unverzichtbare Protokollkomponenten zur Dokumentation des Studienziels. Sofern der*die Patient*in in die Studienteilnahme und die bildgebenden Verfahren einwilligt, können diese in der Nachsorge eingesetzt werden.

9.2.2. Rezidivverdacht

9.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Hinweisen (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf ein Rezidiv soll eine Biopsie mit dem Ziel einer histologischen Sicherung erfolgen.
	Starker Konsens

9.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Sofern zur Lokalisation eines vermuteten Rezidivs bildgebende Verfahren erforderlich sind, sollten diese so gewählt werden, dass der Ort der Biopsie bei möglichst geringer Belastung der Patient*innen rasch festgelegt werden kann.
	Starker Konsens

In der Nachsorge neu entdeckte Raumforderungen sind vieldeutig. Neben einem DLBCL-Rezidiv können eine Zweitneoplasie oder anderweitige mit Lymphknotenschwellungen einhergehende Erkrankungen, z.B. eine Sarkoidose, Tuberkulose oder HIV-Infektion, vorliegen. Daher werden neue Läsionen vor der Einleitung therapeutischer Maßnahmen histologisch geklärt.

Bei klinischen Hinweisen auf ein Rezidiv ohne Nachweis von Raumforderungen in der körperlichen Untersuchung (z. B. thorakale, abdominelle oder lumbale Schmerzen,

Ikterus, B-Symptome, erhöhte Laktatdehydrogenase-Aktivität) ist der Einsatz bildgebender Verfahren zur Lokalisation des vermuteten Rezidivs erforderlich. Diese werden so gewählt, dass bei möglichst geringer Belastung der Patient*innen rasch eine Biopsie erfolgen kann. Die Wahl des bildgebenden Verfahrens hängt von den Befunden und der vermuteten Rezidivlokalisierung ab. Ein Standardvorgehen kann nicht definiert werden.

9.3. Nachsorge zur Erkennung therapiebedingter Schäden

Anmerkung der Redaktion: Zur Verwendung der Sprache in diesem Kapitel siehe "Besonderer Hinweis" zu Beginn dieser Leitlinie.

Frank-Michael Köhn, Sabine Kliesch, Bettina Toth, Ulrich Dührsen, Bettina Böttcher

9.3.1. Organtoxizität

9.3.1.1. Allgemeine Empfehlungen

9.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Nachsorge sollen Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom zu einer gesunden Lebensweise angehalten werden.
	Konsens

9.11	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nachsorge von Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom soll zur Erkennung und ggf. Behandlung von Organtoxizitäten genutzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Zur Erhaltung der Gesundheit empfiehlt die amerikanische Krebsgesellschaft langzeitüberlebenden Patient*innen, auf vier Dinge zu achten: regelmäßiges körperliches Training von mindestens 2 ½-stündiger Dauer pro Woche, Normalgewicht (Body-Mass-Index <math><25 \text{ kg/m}^2</math>), Verzehr von mindestens 5 Frucht- oder Gemüseportionen pro Tag sowie Nikotinabstinenz. Bei einer Untersuchung von 566 durchschnittlich 15 Jahre überlebenden Non-Hodgkin-Lymphom-Patient*innen erfüllten nur 11 % diese Vorgaben vollständig [631]. Von 25% der Patient*innen wurden drei, von 39% zwei und von 23% eine oder keine der Empfehlungen befolgt. Dementsprechend waren 64% der Langzeitüberlebenden übergewichtig oder adipös, 56% konsumierten weniger als 5 Frucht- oder Gemüseportionen pro Tag, 52% erfüllten das geforderte Trainingspensum nicht und 6% rauchten. Patient*innen, die drei oder vier Empfehlungen erfüllten, zeichneten sich in einer Fragebogenerhebung durch bessere Lebensqualität aus als Patient*innen, die den Empfehlungen nicht folgten. Gute Lebensqualität korrelierte insbesondere mit körperlicher Ertüchtigung und Verzicht auf Nikotin. Hohe mentale

Lebensqualität korrelierte mit dem Verzehr der empfohlenen Mengen an Obst und Gemüse.

Durch die DLBCL-Behandlung können zahlreiche gesundheitliche Schäden induziert werden, die bis in die Zeit der Nachsorge reichen oder erst dann manifest werden. Hierzu gehören neben Sekundärmalignomen (s. [Kapitel 9.3.2](#)) u.a. periphere Neuropathien (insbesondere nach Vincristin und Platin), Hörminderung (Platin), Nierenfunktionseinschränkungen (Platin), Infertilität (Alkylantien, Bestrahlung), kardiale Störungen (Anthrazykline, Bestrahlung), Zytopenien und Immundefekte (Alkylantien, Rituximab), Hypothyreose (Bestrahlung) und Fatigue (alle Behandlungsmaßnahmen) [\[628\]](#)[\[630\]](#). Jede gesundheitliche Störung lässt differentialdiagnostisch an eine Spätfolge der Behandlung denken.

In einer 18047 DLBCL-Patient*innen umfassenden Studie waren nach einer maximalen Beobachtungszeit von 11 Jahren 76% der 8274 Todesfälle auf das DLBCL und 24% auf andere Krankheiten zurückzuführen [\[629\]](#). Gegenüber der Normalbevölkerung waren Todesfälle an kardiovaskulären Erkrankungen 1,3-fach, Infektionen 3,1-fach, gastrointestinalen Erkrankungen 2,5-fach und Blutkrankheiten (z.B. Anämien, Thrombozytopenien, Gerinnungsstörungen) 4,6-fach erhöht. Zumindest ein Teil der Todesfälle beruhte auf therapiebedingter Organtoxizität.

9.3.1.2. Infertilität

9.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach der Therapie sollte die Notwendigkeit einer Verhütung bzw. einer Hormonersatztherapie individuell evaluiert werden.
	Starker Konsens

9.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Nachsorge kann weiblichen Patienten eine Überprüfung der hormonellen Situation bzw. der Ovarfunktion und männlichen Patienten eine Überprüfung der Hodenfunktion angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Während einer erfolgreichen Behandlung mit CHOP wiesen in einer 36 Patientinnen umfassenden Studie 33% einen normalen Zyklus, 17% einen irregulären Zyklus und 50% eine Amenorrhoe auf [\[173\]](#). In anhaltender kompletter Remission normalisierte sich der Menstruationszyklus bei vielen Patientinnen. Bei 61% bestand ein normaler Zyklus, bei 34% ein irregulärer Zyklus und bei 5% eine Amenorrhoe. Ein einheitliches therapeutisches Vorgehen ist in der Nachsorge nicht festzulegen. Je nach individueller Situation (Alter, Status der Erkrankung, prämatüre Ovarialinsuffizienz, Wechselbeschwerden, Vorhandensein eines*iner Partners*Partnerin...) ist das Angebot entweder einer (hormonellen) Verhütung oder einer Hormonersatztherapie, sowie Nachkontrollen zur Evaluation des Hormonstatus und Festlegen des weiteren Procedere möglich.

Onkologische Therapien können beim Mann in unterschiedlichem Ausmaß die Fruchtbarkeit und auch die Sexualität beeinflussen und beeinträchtigen. Aus diesem Grund werden diese Aspekte individualisiert gezielt angesprochen. Im Falle von Fertilitätseinschränkungen oder Einschränkungen der Sexualität, die auch durch hormonelle Veränderungen bedingt sein können, wie z.B. einen Testosteronmangel, sind Andrologen und Urologen die Ansprechpartner, die entsprechende Beratungs- und Behandlungsangebote bereithalten.

Bei männlichen Patienten lag unmittelbar nach einer Behandlung mit CHOP in einer 71 Patienten umfassenden Studie ausnahmslos Azoospermie vor [632]. Im weiteren Verlauf kam es bei den meisten Patienten zu einer Normalisierung des Spermioграмms. Nach 5 Jahren wiesen 67% eine Normo-, 5% eine Oligo- und 28% eine Azoospermie auf. Eine Chemotherapie mit CHOP bedeutet für die meisten Patienten keine anhaltende Zeugungsunfähigkeit. Grundsätzlich ist im Verlauf eine Überprüfung der Hodenfunktion im Hinblick auf die Hormonbildung, insbesondere Testosteron, und die Samenproduktion im Falle eines Kinderwunsches sinnvoll.

9.3.1.3. Kardiovaskuläre Störungen

9.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom soll in der Nachsorge zur Wahrnehmung des gesetzlich vereinbarten Gesundheits-Check-Ups geraten werden.
	Starker Konsens

9.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom sollen in der Nachsorge auf die Bedeutung der Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Anthrazykline begünstigen die Entwicklung einer Herzinsuffizienz [634][630]. Eine Mediastinalbestrahlung kann – oft nach jahrzehntelanger Latenz – eine koronare Herzkrankheit sowie Herzmuskel- oder -klappenschäden induzieren [628]. Gefäßnahe Bestrahlungen können Stenosen zur Folge haben. Auch Reizleitungs- und Rhythmusstörungen können nach kardiotoxischen Behandlungen auftreten.

In einer Studie von 476 Patient*innen mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, von denen alle eine Doxorubicin-haltige Primärtherapie, 65% zusätzlich eine Bestrahlung und 51% eine Salvage-Chemotherapie erhalten hatten, lag die kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten nach 5 Jahren bei 12% und nach 10 Jahren bei 22% [638]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 8,4 Jahren war die Inzidenz einer Herzinsuffizienz gegenüber der Normalbevölkerung um das 5,4-fache, eines Herzinfarkts um das 1,2-fache und eines Schlaganfalls um das 1,8-fache erhöht. Bei alleiniger Chemotherapie war nur die Herzinsuffizienzrate erhöht (3,1-fach). Bei

zusätzlicher Mediastinalbestrahlung mit >40 Gy stieg die Herzinsuffizienzrate auf das 32-fache, gleichzeitig waren Herzinfarkte 7,5-mal häufiger als in der Normalbevölkerung. Niedrigere Strahlendosen hatten keine oder nur geringe ungünstige Auswirkungen, wobei zu beachten ist, dass kardiale Strahlenschäden sich oft erst nach sehr langer Latenz manifestieren. Eine zervikale Bestrahlung war mit einer 2,3-fach erhöhten Schlaganfallinzidenz vergesellschaftet. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine therapieinduzierte Herzinsuffizienz waren junges Alter (<55 Jahre) und arterielle Hypertonie. Daneben wirkten sich Rauchen, Salvage- und Hochdosistherapien sowie Mediastinalbestrahlung ungünstig aus. Bei Hypertoniker*innen und Raucher*innen kamen auch Herzinfarkte und Schlaganfälle vermehrt vor.

In einer Register-Studie von 9438 DLBCL-Patient*innen ≥ 65 Jahre war das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach Doxorubicin-Behandlung im Vergleich zu anderweitig behandelten Patient*innen um 29% erhöht [636]. Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie steigerte das Risiko der Doxorubicin-induzierten Herzinsuffizienz auf das 1,8-fache. In einer 2508 langzeitüberlebende Non-Hodgkin-Lymphom-Patient*innen umfassenden Studie war das Herzinsuffizienzrisiko nach Anthrazyklin-Exposition gegenüber 7399 Personen aus der Normalbevölkerung bei einer medianen Beobachtungszeit von 30 Monaten um 42% erhöht [639]. Risikofaktoren waren kumulative Anthrazyklin-Dosis >100 mg/m², Alter, männliches Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und vorbestehende Herzkrankheiten (außer Gefäßkrankheiten).

Die Kardiotoxizität von Doxorubicin kann sich bereits frühzeitig manifestieren. In einer retrospektiven Studie von 135 Patient*innen mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen wurden innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende 14 (davon drei tödlich verlaufende) Fälle mit klinisch manifester Herzinsuffizienz (10%) und 13 Fälle mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (10%) beobachtet [637]. Risikofaktoren waren Alter >50 Jahre und kumulative Anthrazyklin-Dosis >200 mg/m². Die Therapie der manifesten Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz unterscheidet sich nicht von der Therapie der Herzinsuffizienz anderer Ursache [634].

Bereits vor der Entwicklung einer manifesten Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz lassen sich mit bildgebenden Verfahren kardiale Funktionsstörungen nachweisen. In einer Studie von 141 mit Doxorubicin behandelten Lymphompatient*innen zeigten sich bei 39 Patient*innen (28%) echokardiographische Anomalien, die auf eine subklinische Kardiomyopathie hindeuteten [635]. Die mediane kumulative Doxorubicin-Dosis betrug 300 mg/m². Risikofaktoren für subklinische kardiale Funktionsstörungen waren männliches Geschlecht, Übergewicht, Alter >47 Jahre, höhere Doxorubicin-Dosen und zusätzliche Strahlentherapie. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer 155 asymptomatische, langzeitüberlebende Lymphompatient*innen umfassenden Studie, in der 21% echokardiographisch detektierbare Funktionsstörungen aufwiesen [633]. Die Häufigkeit korrelierte mit der kumulativen Anthrazyklin-Dosis (< bzw. ≥ 250 mg/m²: 5- bzw. 8-fach erhöhte Inzidenz gegenüber der Normalbevölkerung). Serologische Marker waren zur Früherkennung kardialer Schäden nicht geeignet. Ob die frühzeitige Erkennung einer asymptomatischen Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz für den Patient*innen von Vorteil ist, ist nicht bekannt [628].

Die Manifestation kardialer Schäden durch Anthrazykline und Bestrahlung wird durch kardiovaskuläre Risikofaktoren (Übergewicht, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen) begünstigt. Bei Anthrazyklin-induzierten Schäden spielt die Hypertonie eine herausragende Rolle. Zur Erkennung der Risikofaktoren dienen u.a. die gesetzlich vereinbarten Gesundheits-Check-Ups [602]. Es ist erforderlich, die Patient*innen auf die Bedeutung von Nikotinabstinenz, normalem Körpergewicht und

diätetischer und/oder medikamentöser Einstellung anderer Risikofaktoren hinzuweisen. Einleitung und Kontrolle der hierzu erforderlichen Therapiemaßnahmen liegen oft in der Hand der Hausärzt*innen oder entsprechend spezialisierter Internist*innen.

9.3.1.4. Infektionen, Immundefekte und Autoimmunerkrankungen

9.16	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Aufgrund konstitutioneller, lymphom- oder therapiebedingter Anomalien des Immunsystems sollen Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom im Hinblick auf Infektionen, Immundefekte und Autoimmunerkrankheiten überwacht werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Während der Nachsorge sind DLBCL-Patient*innen durch Infektionen besonders gefährdet [629]. In den ersten Jahren tragen hierzu chemotherapieinduzierte Zytopenien bei, die sich im weiteren Verlauf oft normalisieren. Darüber hinaus besteht ein weitgehend therapieunabhängiger Immundefekt, der sich gegenüber anderen Krebserkrankungen in einer etwa 2-fach gesteigerten Rate bakterieller, 5-fach gesteigerten Rate viraler und 8-fach gesteigerten Rate mykotischer Pneumonien ausdrückt [641]. Eine Influenza tritt bei erfolgreich behandelten DLBCL-Patient*innen in der Nachsorge etwa doppelt so häufig auf wie bei anderen Krebspatient*innen. Quantitativ fassbar ist ein humoraler Immundefekt mit verminderten Immunglobulinkonzentrationen, der bei etwa 15% der Patient*innen vorbestehend ist, unter einer Rituximab-haltigen Behandlung bei weiteren 39% therapiebedingt auftritt [640] und beim DLBCL etwa 20-mal so häufig in der Nachsorge beobachtet wird wie bei anderen Krebskrankheiten [641].

Neben Infektionen und Immundefekten werden in der Nachsorge des DLBCL auch gehäuft Autoimmunerkrankungen beobachtet, vor allem, aber nicht ausschließlich autoimmunhämolytische Anämien, Immunthrombozytopenien und Sicca-Syndrome [641]. Es wird vermutet, dass das Lymphom und die Autoimmunphänomene auf eine vorbestehende Anomalie des Immunsystems zurückgehen, die nach der Lymphombehandlung persistiert.

Es ist erforderlich, Infektionen und Autoimmunphänomene zu erkennen und adäquat zu behandeln. Zur Prophylaxe muss den Patient*innen geraten werden, die von der Ständigen Impfkommission für die Allgemeinbevölkerung und für bestimmte Risikogruppen empfohlenen Impfungen durchführen zu lassen (siehe [Kapitel 10.1.1](#)).

9.3.1.5. Hypothyreose nach zervikaler Bestrahlung

9.17	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur frühzeitigen Erkennung einer strahleninduzierten Hypothyreose sollte nach einer zervikalen Bestrahlung jährlich die Serumkonzentration des Thyroidea-stimulierende Hormons (TSH) bestimmt und ggfls eine Levothyroxin-Substitution eingeleitet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Nach einer Strahlentherapie des Halses kommt es bei etwa der Hälfte der Patient*innen innerhalb von 20 Jahren zu einer Hypothyreose [642]. Zur frühzeitigen Erkennung wird einmal im Jahr die TSH-Konzentration im Serum bestimmt. Erhöhte Konzentrationen weisen auf eine Hypothyreose hin [628][630].

9.3.1.6. Psychische, psychosomatische und psychosoziale Belastungen

Empfehlungen zu psychischen, psychosomatischen und psychosozialen Belastungen finden sich in [Kapitel 10.1.5](#) und [Kapitel 10.2](#).

9.3.2. Sekundärneoplasien**9.3.2.1. Allgemeine Empfehlungen**

9.18	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nachsorge von Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom soll zur Erkennung und ggf. Behandlung von Sekundärneoplasien genutzt werden.
	Starker Konsens

9.19	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Da Rauchen gesundheitsschädlich ist und bei Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom das Zweitmalignomrisiko steigert, soll Raucher*innen geraten werden, den Zigarettenkonsum zu beenden.
	Starker Konsens

9.20	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom soll in der Nachsorge in besonderer Weise zur Wahrnehmung der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen geraten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

In einer Metaanalyse von 23 zwischen 1985 und 2008 publizierten Studien, in die 61-109451 Patient*innen mit unterschiedlichen, zwischen 1935 und 2004 diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphomen eingingen, fand sich gegenüber der Normalbevölkerung ein 1,88-fach gesteigertes Risiko (95% Konfidenzintervall [KI]: 1,58-2,22) zur Entwicklung von Zweitmalignomen [651]. Das Risiko war für junge Patient*innen höher als für alte. Es war statistisch signifikant erhöht für Chemotherapie allein (1,49-fach; 95%-KI: 1,11-2,10), alkylierende Substanzen (1,43-fach; 95%-KI: 1,07-1,90) und die Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie (1,50-fach; 95%-KI: 1,03-2,20), und nicht-signifikant erhöht für CHOP (1,28-fach; 95%-KI: 0,79-2,05) und alleinige Strahlentherapie (1,18-fach; 95%-KI: 0,84-1,64). Der Einschluss einer Ganzkörperbestrahlung ins Therapiekonzept ging mit einem deutlich erhöhten Zweitmalignom-Risiko einher (11,96-fach [95%-KI: 2,36-60,70] versus 1,99-fach [95%-KI: 1,26-3,13] für Patient*innen ohne Ganzkörperbestrahlung). Bei einer Ganzkörperbestrahlung mit üblichen Dosen von 10-16 Gy werden die im Strahlenfeld gelegenen Zellen geschädigt, sie können aber oft mit den gesetzten genetischen Schäden weiterleben und Malignome hervorrufen. Lokal angewendete Strahlendosen von 30-45 Gy töten dagegen die im Strahlenfeld gelegenen Zellen ab, was die geringere und in manchen Studien vollkommen fehlende karzinogene Wirkung erklärt [643]. Auf karzinogene Eigenschaften von Rituximab ergaben sich in einer neun randomisierte Studien umfassenden Metaanalyse keine Hinweise [645].

Die oben genannte, 23 Studien umfassende Metaanalyse ergab ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für folgende Sekundärneoplasien [651]: Myeloische Leukämien (11,1-fach), Hodgkin-Lymphom (7,0-fach), Leukämien allgemein (3,21-fach), Schilddrüsenkarzinom (3,55-fach), Knochentumoren (3,49-fach), Nasen(nebenhöhlen)karzinom (2,78-fach), Weichteilsarkom (2,14-fach), Oropharynx- (2,11-fach), Speicheldrüsenkarzinom (2,02-fach), Melanom (1,85-fach), Hirntumoren (1,84-fach), Hodenkarzinom (1,78-fach), multiples Myelom (1,74-fach), Zungen- (1,67-fach), Lungen- (1,53-fach), Leber- (1,47-fach), Harnblasen- (1,42-fach), Magen- (1,33-fach), Kehlkopf- (1,20-fach) und Kolonkarzinom (1,16-fach). Nach einer Strahlentherapie verdoppelt sich das Risiko für Mesotheliome [653]. Neben Melanomen werden auch nicht-melanomatöse Hauttumoren (z.B. Plattenepithelkarzinome und Basaliome) vermehrt beobachtet, was auf gemeinsamen ätiologischen Faktoren oder Lymphom-assoziiertes Immunsuppression beruhen könnte [646][647][650].

Myeloische Leukämien und Myelodysplasien werden in erster Linie durch Alkylantien und Topoisomerase-II-Hemmstoffe (vor allem Etoposid, seltener Anthrazykline) ausgelöst. Durch eine zusätzliche Strahlentherapie wird das Risiko erhöht. Die durch diese Substanzen induzierten Krankheiten unterscheiden sich deutlich [644]. Alkylantien-induzierte Neoplasien entstehen nach einer medianen Latenz von 5-7 Jahren. Sie beginnen oft als Myelodysplasie und sind durch komplette oder partielle Chromosomenverluste (insbesondere 5 und 7) gekennzeichnet. Durch Topoisomerase-

II-Hemmstoffe ausgelöste Neoplasien haben eine kurze Latenz von median 2-3 Jahren, manifestieren sich fast immer als Leukämie und weisen genetische Anomalien in der Chromosomenregion 11q23 auf.

Solide Sekundärneoplasien treten meist spät auf. Eine ätiologische Besonderheit ist die Auslösung von Harnblasenkarzinomen durch Cyclophosphamid, dessen toxischer Metabolit Acrolein in den Harn ausgeschieden wird [652]. Lokale Bestrahlung wird insbesondere mit Sarkomen, Mesotheliomen sowie Lungen- und Harnblasenkarzinomen in Verbindung gebracht [649][652][653]. Das Risiko für Mammakarzinome ist in der Gesamtgruppe behandelter Patientinnen nicht erhöht. Dies wird auf eine therapieinduzierte Ovarialinsuffizienz mit verminderter Hormonproduktion zurückgeführt [630][653]. Bei Patientinnen <25 Jahre mit Mediastinalbestrahlung besteht allerdings ein 5-fach erhöhtes Mammakarzinom-Risiko [653]. Dies gilt bei Frauen <30 Jahre auch nach einer Ganzkörperbestrahlung als Vorbereitung auf eine autologe oder allogene Transplantation [654].

In einer 748 Patient*innen mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen umfassenden retrospektiven Studie lag die Inzidenz solider Zweitmalignome nach einer medianen Beobachtungszeit von 9,4 Jahren nach 10 und 15 Jahren bei 5% bzw. 11% [648]. Zu den gleichen Zeitpunkten hatten 1% bzw. 3% der Patient*innen eine Myelodysplasie oder akute myeloische Leukämie entwickelt. Alle Patient*innen hatten primär eine Chemotherapie mit CHOP erhalten, in 65% ergänzt um eine lokale Strahlentherapie mit 20-60 Gy und in 14% um eine Hochdosischemotherapie. Bei 51% wurde eine Salvage-Chemotherapie durchgeführt. Risikofaktoren für solide Zweitmalignome waren Alter <45 Jahre, Zigarettenkonsum und Salvage-Chemotherapie. Der einzige Risikofaktor für myeloische Neoplasien war Alter <45 Jahre. Aufgrund der Steigerung des Zweitmalignomrisikos wird Raucher*innen geraten, den Zigarettenkonsum zu beenden.

Zur frühzeitigen Erkennung solider Tumoren wird DLBCL-Patient*innen geraten, die gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen (Zervix, Mamma, Prostata, Kolon, Haut) wahrzunehmen. Ob sich darüberhinausgehende Maßnahmen vorteilhaft auf das weitere Leben auswirken, ist nicht bekannt [602].

9.3.2.2. Mammakarzinom-Screening nach thorakaler Radiotherapie

9.21	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei erwachsenen Patientinnen mit thorakaler Bestrahlung ≥ 10 Gy vor Vollendung des 30. Lebensjahres sollte acht Jahre nach der Bestrahlung ein jährliches Mammakarzinom-Screening beginnen.</p> <p><i>CAVE: Das Magnetresonanztomographie-Screening ist unabhängig vom Lebensalter und das Mammographie-Screening ist vor dem 50. und nach dem 69. Lebensjahr nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</i></p>
	Starker Konsens

9.22	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Patientinnen mit thorakaler Bestrahlung ≥ 10 Gy vor dem 18. Lebensjahr sollte ein jährliches Mammakarzinom-Screening im Alter von 25 Jahren beginnen.</p> <p><i>CAVE: Das Magnetresonanztomographie-Screening ist unabhängig vom Lebensalter und das Mammographie-Screening ist vor dem 50. und nach dem 69. Lebensjahr nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</i></p>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Nach einer thorakalen Bestrahlung vor Vollendung des 30. Lebensjahres entwickelt etwa jede dritte Patientin bis zu ihrem 50. Lebensjahr ein Mammakarzinom. Nach einer internationalen Richtlinie werden diese Patientinnen ab dem achten Jahr nach der Bestrahlung einem jährlichen Mammakarzinom-Screening unterzogen, sofern die applizierte Strahlendosis mindestens 10 Gy betrug [655]. In der Richtlinie empfohlene Maßnahmen sind Mammographie und Magnetresonanztomographie, die komplementäre Informationen liefern. Die Mammographie geht mit einer geringen zusätzlichen Strahlenbelastung (effektive Dosis: 0,2-0,4 mSv) einher [611]. In Analogie zu den Daten in der allgemeinen Bevölkerung wird angenommen, dass das Mammakarzinom-Screening die Prognose betroffener Patientinnen verbessert. Studien, die dies für thorakal bestrahlte Patientinnen nachweisen, fehlen allerdings [655]. Das Risiko einer für die Patientinnen nachteiligen Überdiagnose wird als gering eingeschätzt (<1%), da indolente Parenchymveränderungen, die mit einem Mammakarzinom verwechselt werden können, in dieser Altersgruppe selten sind [655]. Die Magnetresonanztomographie ist für Hodgkin-Lymphom-Patientinnen mit Mediastinalbestrahlung im Kindes- und Jugendalter von den gesetzlichen Krankenkassen zugelassen und wird für andere Patientengruppen mit vergleichbarem Mammakarzinom-Risiko beantragt.

Die Nachsorge von Patient*innen mit Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter erfolgt im Erwachsenenalter oft durch nicht-pädiatrische Hämatologen und Onkologen. Bei einer thorakalen Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter wird empfohlen, das jährliche Mammakarzinom-Screening im Alter von 25 Jahren zu beginnen

Bezüglich der Brustkrebsvorsorgeuntersuchung bei anderen DLBCL-Patientinnen siehe [Kapitel 9.3.2.1](#)

10. Supportivtherapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Ernährung, Bewegungstherapie, Komplementärmedizin

Arbeitsgruppenleitung: Markus Horneber, Steffen Simon

Weitere Autor*innen: Freerk Baumann, Christina Gerlach, Pia Heußner, Ulrike Holtkamp, Anne Pralong, Christina Rieger, Tilmann Schöning

10.1. Supportivtherapie

Nach der Definition der internationalen Fachgesellschaft für Supportivtherapie (MASCC; Multinational Association for Supportive Care in Cancer; www.mascc.org) ist es das Ziel der Supportivtherapie, eine spezifische Krebstherapie zu ermöglichen. Dies geschieht vornehmlich durch Vorbeugung und Therapie der unerwünschten Wirkungen, Belastungen und Komplikationen der verschiedenen Krebstherapien, durch das Management von physischen, psychischen Symptomen oder anderer Nebenwirkungen während des gesamten Behandlungsprozesses und Krankheitsverlaufs, beginnend von der Diagnose über die Tumortherapie bis hin zur Nachsorge. Bei der Vorbeugung und Behandlung von Symptomen und Belastungen durch die Krebserkrankung selbst, überlappen sich die Aufgaben der Supportivtherapie mit denen der Palliativmedizin und es bedarf einer sorgfältigen und fachkundigen Abstimmung zwischen den beteiligten Berufsgruppen im Sinne der bestmöglichen Versorgung.

Die im Folgenden dargestellten Themenbereiche beziehen sich auf die Prophylaxe und Therapie von unerwünschten Wirkungen und Komplikationen die bei den spezifischen Therapien des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) in besonderer Form auftreten.

- Prävention infektiöser Komplikationen
- Tumortherapie induzierte Neutropenie
- Tumortherapie induzierte Anämie
- Tumortherapie induzierte periphere Neurotoxizität
- Tumor-assoziierte Fatigue
- Tumortherapie induzierte Hauttoxizität

Dabei greift diese Leitlinie gezielt Empfehlungen anderer Leitlinien der AWMF heraus. Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass die Empfehlungen dieser Leitlinien direkt auf die Patient*innen mit DLBCL übertragen werden können. Sollte eine Vertiefung oder Spezifizierung erforderlich sein, wird dies im Text durch Erläuterungen dargestellt.

Für die übrigen Bereiche der supportiven Therapie, insbesondere Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität, Tumortherapie induzierte Diarrhoe, orale Mucositis durch systemische Tumortherapie, ossäre Komplikationen, Paravasate, sowie supportive Maßnahmen in der Radioonkologie verweisen wir auf die Leitlinie zur Supportivtherapie ([Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Supportive Therapie, Version 1.3](#))

Achtung: Bei Änderungen der Empfehlungen in den zitierten Leitlinien, beispielsweise im Rahmen einer Aktualisierung, verlieren die Empfehlungen an dieser Stelle ebenfalls ihre Gültigkeit.

Zum Umgang mit fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei geplanter Radio- oder Chemotherapie verweisen wir auf das [Kapitel 5.5](#) in dieser Leitlinie.

Zum Erfassen und Management von Toxizitäten, Begleiterkrankungen, Krankheitsfolgen und Folgeerkrankungen verweisen wir auf [Kapitel 9.3](#) in dieser Leitlinie.

Zur Untersuchung älterer Patient*innen vor, während und nach der Therapiephase mithilfe eines geriatrischen Assessments verweisen wir auf das [Kapitel 5.1.4](#) in dieser Leitlinie.

10.1.1. Prävention infektiöser Komplikationen

Patient*innen mit DLBCL haben ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen, da sie neben einem humoralen Immundefekt auch ein erhebliches zelluläres Immundefizit aufweisen können. Das betrifft vor allem diejenigen, die eine lange Therapie mit einer gegen CD20 gerichteten Antikörpertherapie erhalten [\[658\]](#).

Aber auch eine Chemotherapie mit Bendamustin kann zu zellulären Immundefekten führen mit deutlich erhöhtem Risiko für Infektionen durch opportunistische Keime, bspw. durch *Pneumocystis jiroveci* [\[656\]](#)[\[657\]](#).

Daher ist eine erhöhte Sensibilität für das Auftreten für Infektionen, auch seltener bzw. opportunistischer Art, und für deren Prävention ein sehr wichtiger Aspekt bei der Betreuung dieser Patient*innen.

10.1.1.1. Impfstatus und Impfungen

10.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es sollte bei Erstdiagnose, vor geplanter Therapie und in der Nachsorge der Vakzinierungsstatus erhoben werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Generell wird bei allen Patient*innen bei Erstdiagnose vor geplanter Therapie und in der Nachsorge der Vakzinierungsstatus erhoben. Zur Durchführung von Impfungen bei Erwachsenen nehmen die [aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch Instituts](#) Stellung.

Zu Impfungen von Patient*innen mit Lymphomen während einer Rituximab-Therapie verweisen wir auf die [aktuelle Leitlinie der Infectious Diseases Working Party \(AGIHO\)](#) der DGHO vor [\[659\]](#)

Für die spezielle Situation der Influenzavakzinierung während einer Therapie mit Anti-CD20-Antikörper empfiehlt der AGIHO, diese erst sechs Monate nach Abschluss der B-Zell-depletierenden Therapie durchzuführen [\[660\]](#).

Auf der Website der DGHO finden sich aktuelle Stellungnahmen zu Impfungen gegen COVID-19:

<https://www.dgho.de/covid-19>

10.1.1.2. Antiinfektiöse Prophylaxe

Zum Umgang mit reaktivierten oder neu erworbenen Virusinfektionen, die zu den Komplikationen antineoplastischer Therapie bei Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien gehören, verweisen wir auf die [Empfehlungen der AGIHO](#) der DGHO [661].

Zur serologischen Diagnostik vor Beginn der Therapie verweisen wir auf das [Kapitel 5.1.](#)

10.1.2. Tumorthherapie induzierte Neutropenie**10.1.2.1. Febrile Neutropenie**

Zum Vorgehen bei Fieber unbekannter Genese bei neutropenischen Patient*innen verweisen wir auf die [Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen \(AGIHO\)](#) der DGHO [662].

10.1.2.2. Prophylaktische Gabe von G-CSF

Da Neutropenie assoziierte Infektionen nach zytotoxischer Therapie die Morbidität und Mortalität erhöhen und darüber hinaus zu einer Reduktion der Dosis oder Verzögerung der Gabe der Chemoimmuntherapie führen, gibt die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ explizite Empfehlungen zur G-CSF Therapie bei Patient*innen, die an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind. Zum Vorgehen verweisen wir auf diese Leitlinie: [Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Supportive Therapie, Version 1.3.](#)

10.1.3. Tumorthherapie induzierte Anämie

Abhängig vom Schweregrad der Anämie, gibt es mehrere Optionen zur Behandlung der Tumorthherapie-induzierten Anämie. Die aufgeführten Therapieansätze sind Erythropoese-stimulierende Agenzien, Eisensubstitution und Erythrozyten-Transfusionen mit unterschiedlichen Empfehlungsgraden. Zum Einsatz von ESA gibt die Leitlinie „[Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen](#)“ explizite Empfehlungen.

10.1.4. Neurotoxizität - Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

10.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine Untersuchung des neurologischen Status soll vor Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatient*innen erfolgen.</p> <p>Vor jedem Zyklus soll eine genaue Anamnese unter besonderer Berücksichtigung möglicher Neurotoxizitäten, ggf. auch eine Wiederholung des Neuro-Status, erfolgen.</p> <p>Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Supportive Therapie</p>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Das Risiko, eine periphere Neurotoxizität zu entwickeln, geht in erster Linie von der verwendeten Tumorthherapie aus. Bei der Behandlung von DLBCL führt vor allem das Vinca-Alkaloid Vincristin zu einer Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN), die nicht selten dosislimitierend ist. [Tabelle 10](#) aus der Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ fasst die Inzidenz und Risikofaktoren einer CIPN durch Vincristin zusammen ([Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Supportive Therapie, Version 1.3](#)).

Tabelle 13: Inzidenz- und Therapie-assoziierte Risikofaktoren für Vincristin nach Susanna Park

Substanz	Therapie-assoziierte Risikofaktoren			
Vincristin	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: Einzeldosis > 2 mg, 4-10mg/m ² kumulativ			
Inzidenz	Einzeldosis ¹	Kumulativedosis ²	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Grad 1-4: 35-45 %	relevant	relevant	nicht relevant	nicht relevant
Klinik	Sensible Neuropathie, Muskelkrämpfe, distale Schwäche sowie Störungen des autonomen Nervensystems; Taubheitsgefühl bis zu 100 %			
¹ Einzeldosis: Höhere Einzeldosen bergen das Risiko vermehrter Neurotoxizität				
² Kumulativedosis: Höhere Kumulativedosen erhöhen das Risiko vermehrter Neurotoxizität				

[663]

10.1.5. Tumor-assoziierte Fatigue

Zu den häufigsten Beschwerden bei Patient*innen mit DLBCL zählen Symptome der Müdigkeit, Energielosigkeit und Erschöpfung, die zusammengefasst als tumor-assoziierte Fatigue bezeichnet werden [668]. Das Ausmaß der Beschwerden entspricht nicht den vorangegangenen Aktivitäten und sie bessern sich häufig nicht nach Erholungsphasen oder Schlaf, im Gegensatz zur normalen Müdigkeit und Erschöpfung. Diese Beschwerden können zu allen Zeitpunkten der Erkrankung auftreten, als frühes Zeichen bereits vor der Diagnose, während der Behandlung, lange nach deren Abschluss oder bei rezidivierender beziehungsweise progredienter Erkrankung. Viele Betroffene leiden zusätzlich unter Schmerzen, Neuropathien, Schlafstörungen und psychischer Belastung durch Angst und Depressivität [667].

Eine Verbesserung von Fatiguesymptomen und -belastungen kann durch nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie psychosoziale Interventionen, Bewegungstherapie und körperliches Training erzielt werden [664][666]. Welche Art der Therapie, oder deren Kombination am günstigsten ist, richtet sich nach der individuellen Situation der Betroffenen. Bei körperlichem Training wirken sich sowohl Ausdauer-, als auch Krafttraining positiv auf Fatiguesymptome aus [665].

Zur Erfassung und zum Management von Fatigue verweisen wir auf die Leitlinie zum Hodgkin-Lymphom:

[Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom, Version 3.0](#)

Das Vorgehen zur Diagnostik der psychischen Belastung sowie die Abklärung einer ggf. vorliegenden psychischen Störung erläutert [Kapitel 10.2](#) in dieser Leitlinie. Siehe dazu auch die S3-Leitlinie zur Psychoonkologie:

[Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#)

Für Empfehlungen zum Umgang mit Fatigue in der palliativmedizinischen Versorgung verweisen wir auf die Leitlinie Palliativmedizin:

[Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Palliativmedizin, Version 2.2](#)

10.1.6. Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität

Therapiebedingte Toxizitäten der Haut, Haare und Nägel stellen für viele Betroffene eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität dar und werden als entstellend und stigmatisierend empfunden. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, führen häufig zu folgenden Hauttoxizitäten:

- Alopezie
- Hautausschläge
- Nagelveränderungen

Zum klinischen Erscheinungsbild, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie verweisen wir auf die die Leitlinie zur Supportivtherapie:

[Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Supportive Therapie, Version 1.3](#)

10.2. Psychoonkologie

Psychoonkologische Maßnahmen zielen auf psychische und soziale Probleme sowie Funktionsstörungen im Kontext der Krebserkrankung und deren Behandlung ab. Sie haben das Ziel, die Krankheitsverarbeitung zu unterstützen, die psychische Befindlichkeit sowie Begleit- und Folgeprobleme der medizinischen Diagnostik oder Therapie zu verbessern, soziale Ressourcen zu stärken, Teilhabe zu ermöglichen und damit die Lebensqualität der Patient*innen und ihrer Angehörigen zu erhöhen.

10.2.1. Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik

Grundlage der psychoonkologischen Versorgung ist der neue internationale Qualitätsstandard der Onkologie, der die vollständige Integration der psychosozialen Aspekte in die Krebstherapie vorsieht [670]. Die psychoonkologischen Versorgungsmaßnahmen der Diagnostik und Indikation bestehen aus einem strukturierten Prozess des Screenings psychosozialer Probleme und Bedürfnisse von Krebspatient*innen sowie klinisch relevanter psychischer Belastungen und der Einleitung gestufter psychoonkologischer Interventionen [669][671]. Grundsätzlich richten sich die Empfehlungen zur psychoonkologischen Diagnostik nach der S3-Leitlinie „[Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten](#)“, erstellt unter Federführung der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie.

10.2.2. Psychoonkologisches Screening

10.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Alle Patient*innen sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines*einer Patient*in (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.</p> <p>Leitlinienadaption S3-Leitlinie Psychoonkologie</p>
	Starker Konsens

10.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen. Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden.</p> <p>Leitlinienadaption S3-Leitlinie Psychoonkologie</p>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Zum psychoonkologischen Screening werden Instrumente und Verfahren mit psychometrischen Gütekriterien und gesicherter Praktikabilität eingesetzt. Zur Erfassung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage wird das Distress-Thermometer (eine 1-Item-Belastungsskala und eine Checkliste zu körperlichen, emotionalen, sozialen und spirituellen Problemen und Bedürfnissen [673][674] empfohlen. Zur Erfassung der klinisch relevanten Belastung durch Angst und Depression wird die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS [672][675]) empfohlen. Es wird die Angabe von Schwellenwerten als erforderlich angesehen, die eine Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung erlauben, siehe [Tabelle 11](#).

Tabelle 14: Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente

Risikogruppe	Belastungsgrad	Schwellenwerte		
		Distress-Thermometer (Range 0-10)	HADS-A/D	HADS-G
Risikogruppe III	hoch	-	11-21	22-42
Risikogruppe II	moderat	4-10	8-10	15-21
Risikogruppe I	gering	0-3	0-7	0-14

HADS-A/D: Einzelskalen Angst oder Depression; HADS-G: Gesamtskala Angst und Depression

Das Screening soll auf Basis strukturierter Behandlungspfade erfolgen, die vorsehen, dass die Screeninginstrumente Patient*innen mit gesicherter Krebsdiagnose bei Erstvorstellung und wiederholt im gesamten Krankheitsverlauf bereits während des ärztlichen Gesprächs ausgehändigt werden. Die Patient*innen werden um ein zeitnahes Ausfüllen der Unterlagen gebeten und die bearbeiteten Verfahren durch die behandelnden Ärzt*innen bzw. Pflegekräfte eingeholt und an den psychoonkologischen Dienst weitergeleitet ([Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#)). Das Ausfüllen der Fragebogen durch die Patient*innen ist im Zeitrahmen von unter 10 Minuten möglich, die Auswertung nimmt weniger als 10 Minuten in Anspruch.

Anmerkung: Auch wenn den psychometrischen Verfahren eine gute Sensitivität und Spezifität zugeschrieben wird [676], so ist davon auszugehen, dass im konkreten Einzelfall ein*e Patient*in eine psychische Belastung aufweist, diese sich aber nicht in dem eingesetzten Verfahren abbildet. Hier ist die psychoonkologische Verhaltensbeobachtung des onkologischen Behandlungsteams und die Einleitung des psychoonkologischen Assessments über das persönliche Gespräch mit den Patient*innen immer ergänzend gefordert.

10.2.3. Psychoonkologisches Assessment

Das psychoonkologische Assessment dient primär der vertieften Abklärung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage sowie der psychischen Belastungen von Krebspatient*innen mit moderater bis hoher Belastung (RG II bzw. RG III). Zeigen sich im psychoonkologischen Screening anhand des Distress-Thermometers spezifische Problem- und Bedürfnislagen, so sind den Patient*innen insbesondere vor Beginn einer Behandlung durch den*die behandelnden*behandelnde Arzt*Ärztin psychosoziale Versorgungsmaßnahmen durch speziell geschultes Fachpersonal anzubieten.

Grundsätzlich soll bei Patient*innen mit Verdacht auf eine subsyndromale oder syndromale Störung ein vertieftes Assessment und eine Klassifikation des „klinischen Schweregrades“ durch Fachärzt*innen oder Psychotherapeut*innen mit spezifischer psychoonkologischer Fort- oder Weiterbildung erfolgen. Zeigt sich im psychoonkologischen Screening anhand der HADS eine mindestens moderate psychische Belastung, so erfolgt auch dann die vertiefte Abklärung im Rahmen eines psychoonkologisch-psychotherapeutischen Erstgesprächs. Die Aufgaben der

vertieften Untersuchung sind neben der Entlastung der Patient*innen, die Klärung der krankheitsbedingten und krankheitsunabhängigen Faktoren, die die psychische Belastung verursachen bzw. aufrechterhalten, sowie die Stellung einer Diagnose, Klassifikation und Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung ([Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#); [676]).

10.2.4. Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen

Die Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen bei Krebspatient*innen beruht auf einem kategorialen sowie dimensionalen Ansatz. Syndromale psychische Störungen bei Krebspatient*innen werden auf Basis der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) bzw. dem Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen DSM verschlüsselt ([Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#)).

Syndromale Störungen liegen bei Krebspatient*innen seltener vor, als bislang angenommen. Subsyndromale psychische Störungen treten bei Krebspatient*innen dagegen häufiger auf. Sie werden ebenfalls anhand der genannten Diagnose und Klassifikationssysteme abgebildet, wobei in der Literatur nicht einheitlich festgelegt ist, welche Symptome hier als diagnosebestimmend gelten. Unterschwellige jedoch klinisch relevante psychische Belastungen sind ebenso häufig bei Krebspatient*innen vorzufinden. Hier liegt lediglich das Kernsymptom einer Angst oder depressiven Störung oder einer gemischten Störung mit Symptomen der Angst und Depression vor, ohne weitere diagnosebestimmende Merkmale [677].

In der klinischen Praxis ist es zudem erforderlich, anhand der Diagnose und Klassifikation auch die Auswirkungen der Krebserkrankung sowie der Krebstherapie auf die psychische Verfassung der Krebspatient*innen differentialdiagnostisch zu berücksichtigen [678][679].

Um das gesamte Spektrum psychosozialer Probleme und Bedürfnisse, psychischer Belastungen und Störungen bei Krebspatient*innen diagnostisch abzubilden und um einer voreiligen diagnostischen Festlegung und Stigmatisierung des Krebspatient*innen entgegen zu wirken [676], wird der dimensionale Ansatz der klinischen Schwergrade zur diagnostischen Urteilsfindung in der Psychoonkologie empfohlen [671]. Der dimensionale Ansatz unterscheidet den

- „Zustand bei Krebserkrankung ohne zusätzliche Belastung“ (Klinischer Schweregrad I),
- „Zustand bei Krebserkrankung mit zusätzlichen emotionalen und psychosozialen Belastungen“ (Klinischer Schweregrad II) und
- „Zustand bei Krebserkrankung mit zusätzlichen klinisch relevanten Belastungen oder psychischen Störungen“ (Klinischer Schweregrad III).

Ist eine kategoriale, klinisch-psychiatrische Diagnose einer psychischen Störung gerechtfertigt, so sollte diese auf Basis der ICD-10 (F-Codierung) gestellt werden. Ist ein organischer oder medizinischer Krankheitsfaktor identifizierbar, wird eine „organisch bedingte“ psychische Störung klassifiziert.

10.2.5. Indikation zur psychoonkologischen Versorgung

Die Indikation zur gestuften psychoonkologischen Versorgung erfolgt auf Grundlage des ermittelten klinischen Schweregrades und/oder auch auf Wunsch des*der Patient*in. Folgende Indikationsstellungen sind vorgesehen:

- Schweregrad I: Psychoonkologische Basisversorgung durch das ärztliche und pflegerische Behandlungsteam; incl. Informationen zu Selbsthilfegruppen.
- Schweregrad II: Psychosoziale Versorgung durch speziell geschultes psychoonkologisches Fachpersonal.
- Schweregrad III: Psychoonkologisch-psychotherapeutische Versorgung durch speziell qualifizierte Psychotherapeut*innen.

Die psychoonkologische Versorgung ist an die vorhandenen Versorgungsstrukturen im ambulanten und stationären Versorgungssektor anzupassen. Sie kann dabei durch psychosozial und psychotherapeutisch tätige Fachkräfte eines Krankenhauses oder in Kooperation von niedergelassenen Onkolog*innen mit psychosozialen Krebsberatungsstellen oder Psychotherapeut*innen in freier Praxis erfolgen. Wird die Patientenversorgung als sektorenübergreifende Versorgung konzipiert, so ist die Gründung eines psychoonkologischen Versorgungsnetzwerkes zu empfehlen.

10.2.6. Psychoonkologische Versorgung

Je nach Prognose, Therapieintention und erreichtem Remissionsstatus wird die psychoonkologische Versorgung bei DLBCL im Krankheitsverlauf angepasst. Durch den Verlauf der DLBCL können sich für Patient*innen langfristige psychoemotionale Herausforderungen wie z.B. Progredienzangst, Fatigue und/oder Einschränkungen in der Lebensqualität ergeben. Längsschnittstudien konnten zeigen, dass Lymphom-Patient*innen ein deutlich höheres Risiko für Depression, Angst, Einschränkungen in der Lebensqualität und Fatigue aufwiesen als die Gesamtbevölkerung [680][681]

10.3. Palliativmedizinische Versorgung

Wenn im Folgenden von „Palliativversorgung“ gesprochen wird, sind immer sowohl die Allgemeine Palliativversorgung (APV; z.B. die primärbehandelnden Onkolog*innen, Hämatolog*innen, Strahlentherapeut*innen etc.) als auch die Spezialisierte Palliativversorgung (SPV; z.B. Palliativdienste im Krankenhaus, SAPV (Spez. Ambulante PV) etc.) gemeint. Sollte nur eine der beiden Formen gemeint sein, wird dies explizit benannt.

Einzelne zentrale Themen der Palliativversorgung bzw. für das DLBCL spezifische Themen werden hier kurz und zusammenfassend beschrieben, wie Schmerzen, Fatigue, Obstipation, Belange in der Sterbephase und Versorgungsstrukturen. Bzgl. der ausführlicheren Empfehlungen und Beschreibungen (inkl. Evidenzdarstellung) wird auf die [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#) im onkologischen Leitlinienprogramm verwiesen.

Auch für weitere Symptome und Probleme wird auf die Leitlinie Palliativmedizin verwiesen: Atemnot, Schlafbezogene Erkrankungen, Übelkeit und Erbrechen (nicht Tumorthherapie-induziert), maligne intestinale Obstruktion, maligne Wunden, Angst, Depression, Todeswünsche, Kommunikation und Therapiezielfindung.

Wörtliche Übernahmen sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht.

10.3.1. Begriffsdefinitionen

Palliativmedizin/Palliativversorgung

„Palliativmedizin/Palliativversorgung verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Patienten mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren Angehörigen zu verbessern oder zu erhalten. Dies erfolgt mittels Prävention und Linderung von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich.“ Palliativmedizin ist frühzeitig im Erkrankungsverlauf

anzuwenden in Verbindung mit Therapien in lebensverlängernder Indikation wie Chemotherapie oder Strahlentherapie und schließt Untersuchungen ein, die dem Verständnis und der Kontrolle von belastenden klinischen Komplikationen dienen. „Palliativmedizin/Palliativversorgung bejaht das Leben und sieht das Sterben als natürlichen Prozess; weder beschleunigt noch zögert sie den Tod hinaus“ [682][683].

Palliativmedizin kann von allen Versorgenden, die an der Behandlung von Patient*innen mit einem DLBCL beteiligt sind, angeboten werden – sie umfasst also die Allgemeine Palliativversorgung (APV; z.B. die primärbehandelnden Onkolog*innen, Hämatolog*innen, Strahlentherapeut*innen etc.) und Spezialisierte Palliativversorgung (SPV; z.B. Palliativdienste im Krankenhaus, SAPV etc.).

Palliative Therapie

„Palliative (Tumor-)Therapien sind gegen die Grunderkrankung gerichtete, medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Erkrankung mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und/oder Symptomkontrolle (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien). Sie beziehen sich auf die Tumorbilogie und sind somit tumorspezifisch. Palliative Tumortherapie oder palliative Therapie ist somit kein Synonym für Palliativmedizin oder Palliativversorgung. Die Durchführung palliativer Tumortherapien ist kein Ausschlusskriterium für eine gleichzeitig indizierte Palliativversorgung, sondern ergänzt diese.“ (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#))

Nicht-Heilbarkeit/Nicht-kurative Situation

Die S3-Leitlinie Palliativmedizin empfiehlt grundsätzlich die Integration von Palliativversorgung in die Behandlung von onkologischen Patient*innen ab der Feststellung der Nicht-Heilbarkeit der Krebserkrankung, v.a. durch die allgemeine Palliativversorgung. „Nicht-Heilbarkeit ist kein einheitlich definierter Begriff. In [der S3-Leitlinie Palliativmedizin] wird der Begriff verwendet in Erkrankungssituationen, in denen eine relevante Wahrscheinlichkeit, die onkologische Erkrankung mit tumorspezifischer Therapie ausheilen und überwinden zu können, nicht besteht.“

„Bei der Fokussierung auf Patienten mit einer „nicht-heilbaren“ Krebserkrankung muss berücksichtigt werden, dass Patienten sich nicht selten in einer Situation befinden, in der unklar ist, ob ihre Erkrankung „nicht-heilbar“ oder „heilbar“ (im Sinne einer anhaltenden kompletten Remission) ist. [Es ist zum Beispiel der Fall, wenn] wie bei kurativ behandelbaren hämatologischen Neoplasien die Wahrscheinlichkeit der Heilung gegeben ist, zugleich aber eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, bei geheilter Grunderkrankung an Komplikationen zu versterben.“ Aggressive hämatoonkologische Erkrankungen wie das DLBCL sind oft durch einen unberechenbaren Übergang zu einem palliativen Verlauf und ein rasches Eintreten der Sterbephase charakterisiert. Eine Therapiezieländerung von einer kurativen zu einer palliativen Zielsetzung, d.h. die Feststellung der Nicht-Heilbarkeit der Erkrankung, kann dadurch erschwert oder verzögert werden [684]. „In diesen Fällen sollten in dieser Leitlinie gefassten palliativmedizinischen Behandlungsprinzipien grundsätzlich Anwendung finden“ (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#))

10.3.2. Palliativversorgung bei Patient*innen mit einem DLBCL

10.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patient*innen mit einem DLBCL sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.
	Konsens

10.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Alle Patient*innen sollen nach der Diagnose eines DLBCL in nicht-kurativer Situation eine allgemeine Palliativversorgung (APV) durch die Primärbehandelnden (i.d.R. Hämatolog*innen) erhalten, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.</p> <p>Dies beinhaltet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung und Behandlung von Symptomen, Problemen und Ressourcen in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell) • Kommunikation • Therapiezielfindung • Koordination der Versorgung inkl. vorausschauender Versorgungsplanung • Einbeziehung von Spezialisierter Palliativversorgung, wenn indiziert
	Starker Konsens

10.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit einem primär oder im Rezidiv nicht-heilbaren DLBCL und einer hohen Komplexität ihrer Situation soll eine spezialisierte Palliativversorgung angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Grundsätzlich haben alle von einer Krebserkrankung betroffenen Patient*innen Zugang zu Informationen über Palliativversorgung, z. B. in Form von ausliegenden Flyern an Orten, wo Patient*innen aufgrund ihrer Erkrankung behandelt und betreut werden. Gegebenenfalls werden Patient*innen von sich aus nach Gesprächen mit einer an der Behandlung beteiligten Person über Palliativversorgung suchen. Das bedeutet für die behandelnde Person die Bereitschaft, in ein offenes Gespräch mit dem*der Patient*in zu diesem Thema zu treten und ihn, wenn nötig, weiter zu verweisen.

Bei einer onkologischen Erkrankung ist eine Aufklärung über und ggf. die Durchführung von Palliativversorgung grundsätzlich ab der Diagnosestellung der

Nicht-Heilbarkeit indiziert (s. hierzu [Kapitel 10.3.1](#), Definition von Nicht-Heilbarkeit). Obwohl ca. 70% der Patient*innen mit DLBCL mit einem kurativen Ziel behandelt werden [687], erleidet etwa ein Drittel jedoch ein Rezidiv nach der Primärtherapie oder das Lymphom ist bereits darunter therapierefraktär [687] [689]. Auch wenn neue vielversprechende Therapieansätze wie die CAR T-Therapie zu längeren Remissionen in dieser Situation (Rezidiv, therapierefraktär) führen können, bleibt die Prognose begrenzt und die meisten dieser Patient*innen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL versterben [687]. Deshalb wird diese Gruppe von Patient*innen in dieser Leitlinie als nicht-heilbar definiert.

Da die Diagnose eines nicht-heilbaren DLBCL die Patient*innen mit der eigenen Endlichkeit konfrontiert, ist es Aufgabe behandelnder Ärzt*innen zu klären, welche Tiefe der Information über Palliativversorgung zu welchem Zeitpunkt von den Patient*innen als angemessen angesehen wird. Die Aufklärung über den nicht-heilbaren Charakter der Erkrankung und über Möglichkeiten der tumorspezifischen Therapien ist Aufgabe der primärbehandelnden Ärzt*innen. Die Aufklärung über Inhalte der Palliativversorgung kann auch durch ein in der Palliativversorgung erfahrenes Team bzw. durch einzelne Teammitglieder erfolgen bzw. delegiert werden.

Die Durchführung der Palliativversorgung findet überwiegend durch die Primärbehandelnden statt, z.B. Onkolog*innen/Hämatolog*innen, Strahlentherapeut*innen, Hausärzt*innen (s.g. Allgemeine Palliativversorgung, APV). Zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist die Kontrolle und Linderung von für Patient*innen belastenden Symptomen. In der Regel leiden die Patienten unter einer Vielzahl von Symptomen, die deshalb wiederholt und möglichst standardisiert im Rahmen einer mehrere Symptome einschließenden Erfassung (z. B. Fatigue, Schlafstörungen, Schmerzen, Atemnot, Übelkeit, Erbrechen, Angst, Unruhe etc...) erhoben werden. Zur erfolgreichen Behandlung der Symptome gehören zunächst eine symptombezogene Anamnese und Priorisierung mit dem Patienten, welche Symptome ihn am meisten belasten und im Vordergrund der Behandlung stehen sollten. Mit den Symptomen werden weitere Probleme, aber auch Ressourcen und Bedürfnisse des Patienten abgefragt, ergänzt durch die Bedürfnisse der Angehörigen. Die Lebenswelt der Betroffenen wird ganzheitlich in den vier Dimensionen – physisch, psychisch, sozial und spirituell – wahrgenommen.

Die kompetente und umfassende Ersterhebung hat weichenstellende Bedeutung, um die palliative Situation der Patient*innen und ihrer individuellen Bedürfnisse korrekt zu erkennen, dies den Patient*innen adäquat zu vermitteln und eine entsprechende Palliativbehandlung im Sinne des informierten Patientenwillens einzuleiten. Eine Möglichkeit, dabei strukturiert und vorausschauend vorzugehen und auch Veränderungen der Bedürfnisse und Wünsche der Patient*innen rechtzeitig zu erkennen und darauf zu reagieren, bietet das Konzept der vorausschauenden Versorgungsplanung (auf Englisch: Advance Care Planning) (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Über die Kommunikation und Therapiezielfindung hinaus beinhaltet die allgemeine Palliativversorgung die Symptomkontrolle sowie die Koordination der Behandlung und ggf. die Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung in das Behandlungskonzept. Für Patient*innen mit komplexen Begleitungssituationen stehen sowohl für den stationären Bereich in Form von Palliativstationen oder Palliativdiensten (oft „Konsildienst“ genannt) als auch im ambulanten Bereich im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) Angebote zur Verfügung, die die ärztliche und pflegerische Primärversorgung ergänzen, ohne sie zu ersetzen [688].

Bzgl. Einbeziehung von SPV (ambulant oder stationär) liegt zunehmend mehr Evidenz zur Effektivität der Frühintegration von spezialisierter Palliativversorgung in die Standardbehandlung von Patient*innen mit einer soliden Krebserkrankung vor [695][703][702][698][696][694][693][692]. Dagegen gibt es derzeit vergleichsweise wenig Evidenz zu hämatologischen Erkrankungen, wobei die verfügbare Evidenz aus RCTs vielversprechend ist (Übersicht in [701]). Es liegt unserer Kenntnis nach keine Studien speziell zu Integration von Palliativversorgung in die Behandlung von Patient*innen mit DLBCL vor.

Die spezialisierte Palliativversorgung (SPV) ist laut der S3-Leitlinie Palliativmedizin indiziert bei Patient*innen mit einer hohen Komplexität ihrer Situation. Die Komplexität wird sowohl von der Intensität einzelner Symptome oder psychosozialer, spiritueller oder ethischer Probleme als auch von deren gleichzeitigen Auftreten (Simultanität; inkl. dem gleichzeitigen Vorliegen von Komorbiditäten) beeinflusst.

Bei der Frage, ob eine Intensivierung der Palliativversorgung durch das Einbeziehen der spezialisierten Palliativversorgung (SPV) geboten ist, kann möglicherweise auch die sog. surprise question hilfreich sein: „Wären Sie überrascht, wenn Ihr Patient innerhalb der nächsten 6–12 Monate versterben würde?“ [690][699][691]. Diese Frage sollte im Sinne einer Selbstreflexion oder auch im kollegialen Austausch erörtert werden, wenn wegweisende Strategieentscheidungen in der Behandlungsplanung anstehen, um die Angemessenheit der einzelnen Optionen und die Wertigkeit der Ansätze bzgl. eines Nutzens für Patient*innen zu beurteilen. Wenn diese Frage mit „Nein“ („Ich wäre nicht überrascht“) beantwortet wird, sollte kritisch reflektiert werden, ob die Prognose des*der Patient*in nicht schlechter ist als bisher angenommen. Dies kann z. B. dazu führen, dass Therapieentscheidungen neu getroffen werden müssen (z. B. die Lebensqualität als Therapieziel stärker ins Zentrum rücken) und Gespräche mit Patient*innen und Angehörigen stärker auf eine kürzere verbleibende Lebenszeit zu richten sind. Die sog. surprise question kann diese Reflexion anstoßen - weitere Studien, v.a. auch kontrollierter Studien sind notwendig [686][697][685]

Die Durchführung palliativer Tumortherapien bei Patient*innen mit einer nicht-heilbaren Erkrankung mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität/Symptomkontrolle schließt eine zeitgleiche palliativmedizinische Versorgung nicht aus. Im Gegenteil erfolgen palliative Tumortherapien und Palliativversorgung parallel. Auch kann bei gleichzeitigem kurativen Therapieziel und hohem Mortalitätsrisiko die (spezial.) Palliativversorgung einbezogen werden zur Unterstützung bei hoher Symptomlast und bei Unsicherheit bzgl. der Prognose. Dies schließt Patient*innen ein, die sich einer allogenen Blutstammzelltransplantation unterziehen, weil diese Therapien wenngleich kurativ intendiert, Lymphompatient*innen mit Risikofaktoren für einen ungünstigen Erkrankungsverlauf angeboten werden, und selbst ein hohes therapieassoziiertes Mortalitätsrisiko aufweisen. Patient*innen und Angehörige profitieren von einer palliativmedizinischen Kurzintervention während der Transplantationsphase durch Prävention und Linderung von Effekten, die das Überleben auch noch in der Remission und potentiellen Heilung nach Transplantation gefährden wie posttraumatische Belastungsstörungen und Depressionen [700].

10.3.3. Symptome, Probleme und Ressourcen

Belastende Symptome wie Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Atemnot etc. und die Nicht-Beachtung von Bedürfnissen der Patient*innen und Angehörigen (z.B. ein Informations- und Beratungsbedürfnis) schränken die Lebensqualität der Patient*innen mit einem DLBCL ein. Belastungen und Symptome bestmöglich zu

behandeln und zu lindern, die Patient*innen und ihre Angehörigen angemessen und offen zu informieren und zu beraten und ihre vorhandenen Ressourcen zu stärken, fördert die Lebensqualität in einer schwierigen und krisenhaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines DLBCL darstellt.

Bei Patient*innen mit einem DLBCL, v.a. bei denen in einem fortgeschrittenen Stadium, liegen häufig eine Vielzahl von Symptomen und Problemen vor, die auf das Lymphom oder die Therapie zurückzuführen sind. Symptome wie Fatigue, Schlafstörungen, Atemnot, Angst und Depression kommen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung vermehrt vor [707]. In einer prospektiven Studie mit DLBCL-Patient*innen unter Therapie oder nach Therapie wurden die fünf häufigsten (Langzeit-) Symptome/Belastungen beschrieben, die bei mindestens einem Drittel der Patient*innen auftraten: Sorge um die Zukunft, Hautprobleme, das Gefühl, verlangsamt zu sein, trockener Mund und Parästhesien in Händen und Füßen (worry about future health, skin problems, feeling slowed down, having a dry mouth, and having tingling in hands/feet) [667]. In einer retrospektiven Studie mit 4380 Patient*innen mit NHL (1375 Patient*innen mit DLBCL, 31%) wurden in den letzten sechs Monaten des Lebens folgende krankheits- oder therapiebezogene Symptome oder Probleme aufgezählt: Anämie (48%), Agranulozytose/Neutropenie (41%), Pneumonie (34%), Fieber (28%), Exsikkose (24%), Schmerz (22%), Obstipation (17%), Übelkeit und Erbrechen (16%) und weitere Symptome wie Verwirrtheit, Hautprobleme, Ödeme, Dysphagie, Delirium, Atemnot, etc. [708].

Die Erfassung dieser Symptome und Belastungen wird am besten und zuverlässigsten durch ein standardisiertes Verfahren garantiert, welches mehrere Symptome umfasst, z.B. der IPOS oder MIDOS (IPOS). Diese sind auch im klinischen Alltag gut anwendbar. Es gibt keine für das DLBCL spezifische Erfassungstools für Symptome, Belastungen und Bedürfnisse.

Die Lebensqualität der Patient*innen mit fortgeschrittenem DLBCL („relapsed/refractory DLBCL“) scheint sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patient*innen durch die Krankheit selbst oder die Therapie beeinträchtigt zu sein [706]. Erfassungsinstrumente wie das SF-36, EORTC QLQ-C30 and FACT-Lym werden hauptsächlich für Forschungszwecke in Patienten mit DLBCL eingesetzt. Zurzeit wird ein Modul des allgemeinen Lebensqualitätsfragebogens der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-MY20) entwickelt, das Patient*innen mit einem High Grade Non-Hodgkin Lymphom spezieller adressiert [709]. Solche Instrumente sind nur bedingt für eine Verwendung in der Routineversorgung geeignet.

Es gibt nur sehr wenige Studien zur Situation der Angehörige von Patient*innen mit einem DLBCL. Für die Transplantationssituation konnte gezeigt werden, dass nicht nur Patient*innen selbst, sondern auch ihre nächsten Angehörigen von einer palliativmedizinischen Kurzintervention profitieren, indem dadurch depressive Stimmungslagen verhindert oder abgemildert werden können [713].

Bezüglich einer leitliniengerechten Symptomlinderung wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen (inkl. Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, MIO, Angst, Depression, Todeswünsche). Für das häufige Symptom Fatigue bei Patient*innen mit einem DLBCL wird im Folgenden eine kurze Zusammenfassung gegeben und für ausführliche Informationen auf die S3-Leitlinie verwiesen. Auch für die Behandlung und Begleitung in der Sterbephase werden einige Leitgedanken aufgeführt.

Tumorschmerz

Die pharmakologische Behandlung von Tumorschmerzen erfolgt leitlinienkonform und orientiert sich vorwiegend an der Schmerzintensität. Bei leichten bis mittleren Schmerzen stehen Nicht-Opioiden-Analgetika, schwache Opiode oder niedrig dosierten starken Opioiden zur Verfügung. Bei starken Schmerzen werden als starke Opiode der ersten Wahl Morphin, Oxycodon oder Hydromorphon empfohlen.

Übelkeit und Erbrechen (nicht Tumorthherapie-induziert)

Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (nicht Tumorthherapie-induziert) sind neben nicht-medikamentösen Verfahren (z. B. Mundpflege, Vermeidung von Auslösern, Entspannungstechniken, etc.) pharmakologische Therapien einzusetzen. Dazu gehören in erster Linie Medikamente mit antidopaminergen (z. B. Haloperidol) bzw. antidopaminergen und weiteren Wirkungsmechanismen (z. B. Metoclopramid) (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)). In der Diagnostik von Übelkeit ist dem Soor im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patient*innen mit DLBCL besondere Aufmerksamkeit zu schenken, für den kausale lokale oder systemische Therapien zur Verfügung stehen, die zu rascher Symptomlinderung führen.

Obstipation

Die Therapie der Obstipation erfolgt nach einem Stufenschema. Wenn ein osmotisches (z.B. Macrogol) oder ein propulsives Laxans (z.B. Bisacodyl, Natriumpicosulfat) als erste Therapiestufe keine ausreichende Wirkung zeigen, werden diese beiden Laxantienklassen kombiniert (Stufe 2). Wenn dies nicht erfolgreich ist, wird zusätzlich zu den herkömmlichen Laxantien von Stufe 2 ein μ -Opioidrezeptor-Antagonist verwendet. Dazu gehören Naloxon p.o., Methylnaltrexon s.c., Naldemedin und Naloxegol p.o. Die Stufe 4 sieht zusätzlich zur Stufe 3 ein Therapieversuch mit weiteren Pharmaka wie Rizinusöl, Amidotrizoessigsäure, Neostigmin, Erythromycin etc. im Off-Label-Use. Nicht-medikamentöse Maßnahmen können parallel zum Stufenschema eingesetzt werden: physiotherapeutische Verfahren, Einläufe und ggf. manuelle Ausräumung (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Sterbephase

Es liegen zu unserer Kenntnis keine Studien vor, die speziell die Belange der Sterbephase bei Patient*innen mit einem DLBCL untersuchen. Aus der klinischen Erfahrung unterscheidet sich die Sterbephase für diese Gruppe von Patient*innen nicht von anderen Patient*innen. Als Grund für das Krankenhaus als häufigeren Sterbeort wird bei hämatologischen Patient*innen allerdings die oft schwerer vorhersehbare (per)akute Verschlechterung am Lebensende angegeben, die pflegende Angehörige überfordern kann [716][717]. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung der Empfehlung für die Begleitung von sterbenden Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und ihren Angehörigen gegeben. Für mehr Informationen und Ausführungen wird auf das Kapitel Sterbephase der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#) verwiesen.

Die Sterbephase umfasst nach Definition der Leitlinie die letzten drei bis sieben Lebenstage. Es liegt kein validiertes Instrument zur Feststellung des Beginns der Sterbephase vor, sodass dieser durch die klinische Erfahrung und Intuition des Teams eingeschätzt wird anhand von Kriterien wie eine Veränderung der Atmung, der Emotionen und des Bewusstseins, eine zunehmende Schwäche, eine Reduktion der Urinausscheidung, die Pulslosigkeit der Arteria radialis, Hautveränderungen und Verwirrtheit u.a.

Das Therapieziel der bestmöglichen Lebensqualität steht in den letzten Lebenstagen im Vordergrund. Alle Maßnahmen, die dieses Ziel nicht verfolgen, sollen beendet bzw. nicht eingeleitet werden. Dies beinhaltet tumorspezifische Therapien sowie z.B.

Reanimation, Beatmung, Dialyse und Lagerung zur Dekubitus- oder Pneumonieprophylaxe. Zur Effizienz von Blutprodukten am Ende des Lebens von hämatologischen Patient*innen gibt es keine spezifischen Studien. Ein Cochrane Review [705] fand bei 31-70% der mit Erythrozyten substituierten Patient*innen einen klinischen Benefit, insbesondere in Bezug auf Fatigue und unabhängig vom Hb-Wert, zwischen Tag 2-7, der bis zu 14 Tage anhielt. Gleichzeitig wurde diskutiert, ob bei einem Teil der Patient*innen, die innerhalb von 14 Tagen transfundiert wurden, ein lebensverkürzender Effekt erzeugt werden könnte, z.B. durch Volumenbelastung oder Erhöhung der Blutviskosität. Ein aktueller Review [710] ergab nur zwei neue Studien [711][712] seit dem Cochrane Review aus 2012 und keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn.

Es gibt nur eine geringe Anzahl an Medikamentengruppen, die in der Sterbephase sinnvoll sind, um bestimmte belastende Symptome zu lindern. Das sind hauptsächlich Opioide (Schmerz, Atemnot), Antipsychotika (Delir, Übelkeit), Benzodiazepine (Angst) und ggf. Anticholinergika (Rasselatmung).

Bei der Beachtung der Lebensqualität am Lebensende ist die Frage des gewünschten Sterbeortes von besonderer Relevanz. Studien zum Sterbeort bei Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen weisen ein doppelt so hohes Risiko im Krankenhaus zu versterben im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen auf [714]. Das Risiko ist geringer, wenn vorher über den gewünschten Sterbeort gesprochen wurde [715]. Angehörige von verstorbenen Patient*innen mit einer hämatologischen Krebserkrankung berichten von großen Schwierigkeiten, den gewünschten Sterbeort auch zu realisieren und das Krankenhaus wird für manche auch als der bestmögliche Sterbeort angegeben [717]. Der Wunsch über den Sterbeort wurde in einer retrospektiven Studie öfter nachgekommen, wenn Patient*innen zum spezialisierten Palliativversorgung überwiesen wurden [704]

10.3.4. Strukturen und Angebote der Allgemeinen und Spezialisierten Palliativversorgung (APV/SPV)

In der [Abbildung 3](#) ist der Behandlungspfad aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patient*innen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung (hier: DLBCL) und ihre Angehörigen mit den verschiedenen Angeboten der Palliativversorgung dargestellt. Der Pfad beginnt mit der Diagnosestellung des DLBCL (nicht-heilbare Krebserkrankung), begleitet den gesamten Therapieverlauf und endet nach dem Tod des*der Patient*in mit der Trauerbegleitung für die Angehörigen. Für eine genauere Beschreibung dieser Angebote verweisen wir auf die [S3-LL Palliativmedizin](#), Kapitel Versorgungsstrukturen.

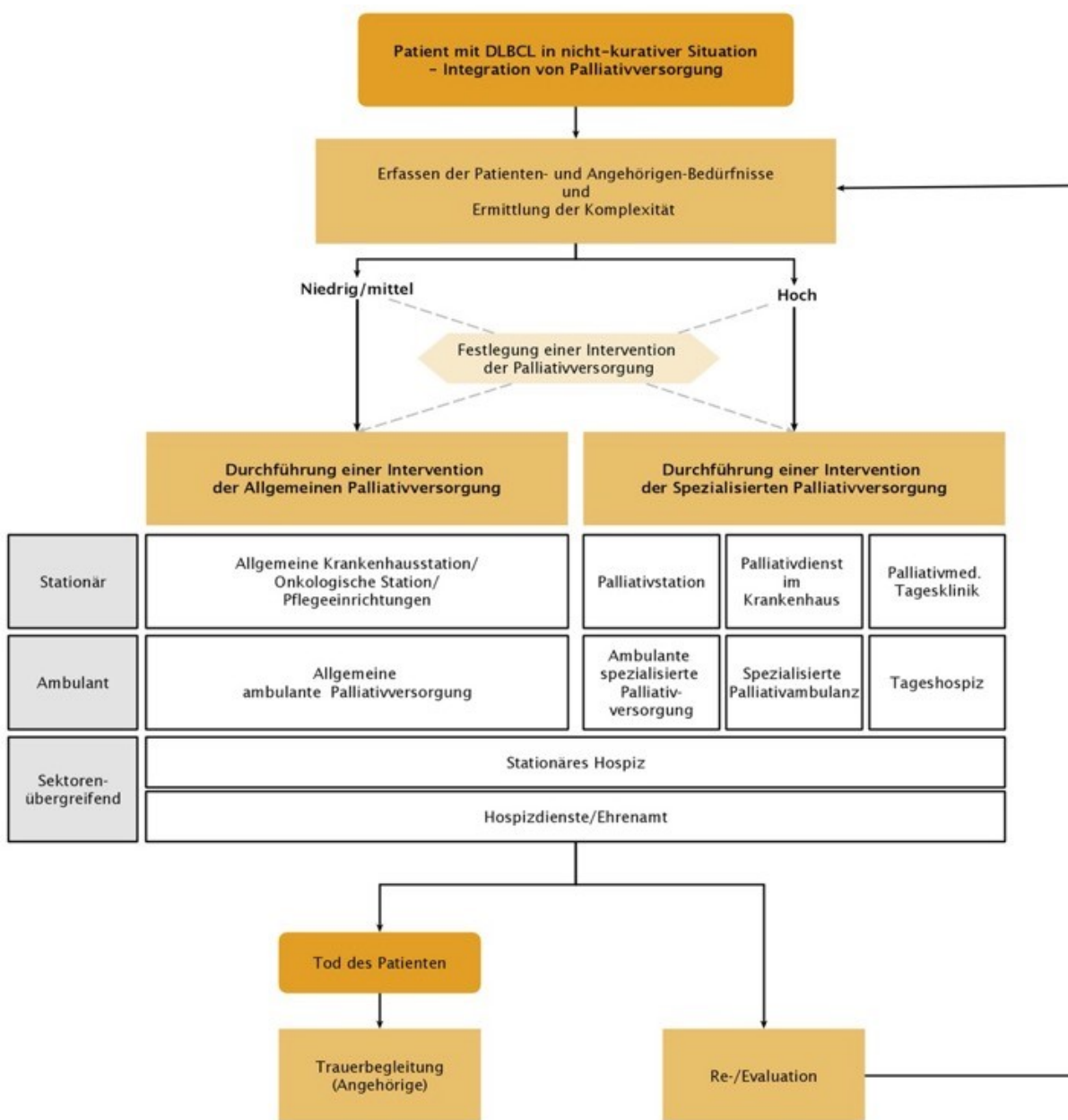


Abbildung 4: Behandlungspfad für Patient*innen mit einem DLBCL und ihre Angehörige

Nach Integration der Palliativversorgung und Erfassung der Bedürfnisse des*der Patient*in und seiner*ihrer Angehörigen (überwiegend durch die primären Behandler, z.B. Onkolog*innen/Hämatolog*innen, Strahlentherapeut*innen und/oder Hausärzt*innen) wird zusammen mit dem*der Patient*in anhand der Komplexität seiner Situation festgelegt, auf welcher Ebene (APV oder SPV) und in welchen Strukturen (ambulant oder stationär) er*sie palliativmedizinisch weiterbehandelt wird.

Allgemeine Palliativversorgung: Palliativversorgung durch alle Versorger

Die Allgemeine Palliativversorgung wird durch alle an der Versorgung von Patient*innen mit einem DLBCL erbracht, d.h. vor allem Onkolog*innen/Hämatolog*innen, Strahlentherapeut*innen, Hausärzt*innen, Pflegefachpersonen, Psycholog*innen etc.

Die [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#) gibt „Hinweise für die Zuordnung einer Versorgungsleistung in die Kategorie der Allgemeinen Palliativversorgung: 1) Leistungserbringung durch Behandelnde, die ihr Haupttätigkeitsfeld nicht in der Palliativversorgung haben; 2) Die Patientensituation ist weniger komplex als in der Spezialisierten Palliativversorgung; 3) Die Versorgungsleistung ist nicht zwingend an spezifische strukturelle Voraussetzungen gekoppelt.“

In Deutschland gibt es aktuell keine Zahlen zum Anteil der Patient*innen mit einem DLBCL, die allgemeine bzw. spezialisierte Palliativversorgung benötigen. Man geht aber davon aus, dass die Mehrheit der Patient*innen durch eine gute allgemeine Palliativversorgung durch die Primärbehandler ausreichend versorgt werden können. Zu den stationären Einrichtungen der allgemeinen Palliativversorgung (APV) gehören die onkologischen bzw. allgemeine Krankenhausstationen sowie Pflegeeinrichtungen und zum ambulanten Bereich die sogenannte allgemeine ambulante Palliativversorgung (AAPV). „AAPV beinhaltet die Palliativversorgung, die von Leistungserbringern der Primärversorgung (in erster Linie den niedergelassenen Haus- und Fachärzt*innen sowie den ambulanten Pflegediensten) mit palliativmedizinischer Basisqualifikation erbracht werden kann.“ (Definition [DGP/DHPV 15.1.2009](#)).

Spezialisierte Palliativversorgung

„Hinweise für die Zuordnung einer Versorgungsleistung zur Spezialisierten Palliativversorgung sind: 1) Patientenbedürfnisse erfordern eine komplexere und aufwändigere Versorgungsleistung als in der Allgemeinen Palliativversorgung. 2) Leistungserbringer haben ihr Tätigkeitsfeld überwiegend oder ausschließlich in der SPV. 3) Leistungserbringer verfügen über spezifische palliativmedizinische Qualifikation und Erfahrung. 4) Teamansatz und Multiprofessionalität sind konzeptionelle und strukturelle Voraussetzung [719]. 5) 24-h-Verfügbarkeit der Komplexeleistung ist gewährleistet“ (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)). Es gibt Hinweise, dass die spezialisierte Palliativversorgung den Patient*innen mit einer hämatologischen Erkrankung weniger häufig angeboten bzw. hinzugezogen wird als bei Patient*innen mit soliden Tumoren [718]. Studien weisen allerdings auf eine Zunahme der Einbeziehung der spezialisierten Palliativversorgung auch bei Patient*innen mit DLBCL[704]

Stationäre Angebote

Palliativdienst im Krankenhaus („Konsildienst“): Patient*innen mit einem DLBCL und einer komplexen Situation bzw. schlechten Prognose wird während eines stationären Aufenthaltes Kontakt mit einem multiprofessionellen Palliativdienst angeboten. Die Beratung und Mitbehandlung durch den Palliativdienst geschieht in enger Abstimmung mit dem primär behandelnden Team (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Palliativstation: Indikationen für eine stationäre Aufnahme auf eine Palliativstation sind neben der stationären Behandlungsbedürftigkeit vor allem komplexe Symptom- oder Problembelastungen, Unsicherheiten bezüglich des Therapieziels, aufwändige medizinische oder pflegerische Versorgung und/oder eine Überforderung oder Unsicherheit der häuslichen Versorgung (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Ambulante Angebote

Ambulante spezialisierte Palliativversorgung und SAPV gemäß §§ 37b, 132d SGB V: Indiziert ist sie als Ergänzung vorhandener Versorgungsstrukturen, wenn diese keine ausreichende Behandlung der Patient*innen an dem Ort ihres Wunsches in der häuslichen Umgebung (inkl. Pflegeheim) gewährleisten können, d.h. bei einer hohen Komplexität der Situation der Patient*innen (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Spezialisierte Palliativambulanz: Sie ist eine Einrichtung für ambulante Patient*innen mit dem Angebot einer spezialisierten Palliativversorgung ohne eine häusliche Versorgung. In diesem Sinne ist sie vergleichbar mit einer onkologischen Ambulanz oder Schmerzambulanz. Sie stellt eine Ergänzung zu ambulanten Strukturen dar (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Palliativmedizinische Tagesklinik und Tageshospiz: Sie sind Einrichtungen, die für ambulante Patient*innen mit einer begrenzten Lebenszeit zur Verfügung stehen. Sie sind in Deutschland noch selten und meist an einer Palliativstation oder an einem Hospiz angegliedert (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Sektorenübergreifende Angebote

Stationäres Hospiz: Diese Einrichtung mit einem qualifizierten multiprofessionellen Team mit spezialisierter Palliativpflege wird auf der Basis der gesetzlichen Rahmenbedingungen nach § 39a, Abs. 1 SGB V zur Behandlung und Betreuung von Patient*innen mit einer auf Tage, Wochen oder Monate begrenzten Lebenserwartung angeboten, wenn „eine Begleitung weder zu Hause noch durch anderweitige stationäre Pflegeeinrichtungen gewährleistet werden kann oder angemessen ist“ (s. [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Hospizdienst/Ehrenamt: Ehrenamtliche Hospizhelfer*innen sind fester Bestandteil der gesamten Hospizbewegung. Die angebotene Unterstützung kann in allen Sektoren und Ebenen der Palliativversorgung stattfinden.

10.4. Ernährung

Eine wissenschaftlich fundierte Ernährungsberatung orientiert sich individuell an den Beschwerden und Bedürfnissen der Betroffenen, erfasst und berücksichtigt krankheits- oder therapiebedingte Defizite an Nährstoffen und Ernährungsstörungen und sollte Teil des interdisziplinären Behandlungskonzeptes sein, um die Körperreserven, die Therapietoleranz, den Erkrankungsverlauf und die Lebensqualität günstig zu beeinflussen. Sie bietet die Chance, die Hoffnung der Betroffenen, mit diätetischen Maßnahmen positiv auf den Krankheitsverlauf einzuwirken, auf gesicherte Empfehlungen und Maßnahmen zu richten und so die Anwendung unausgewogener Krebsdiäten und Einnahme nicht erforderlicher Nahrungsergänzungsmittel zu vermeiden. [720][721][722]

Zur Erkennung und gegebenenfalls multimodalen Behandlung von Ernährungs- und Stoffwechselstörungen verweisen wir auf die Empfehlungen der AWMF Leitlinie ‚[Klinische Ernährung in der Onkologie](#)‘ der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM).

Für weitere Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nahrungsergänzungsmitteln wird auf die Leitlinie zur [Komplementärmedizin](#) und auf das Informationsportal Onkopedia verwiesen:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>

10.5. Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren

Der fachkundige Einsatz von Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren kann erkrankungs- oder therapiebedingte Beschwerden und Belastungen mindern, Ressourcen aktivieren und helfen, dass der Umgang mit der Erkrankung erleichtert wird. Wir verweisen hierfür auf Leitlinie zur die Leitlinie zur

Psychoonkologie: [Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#)

10.6. Bewegungstherapie und körperliches Training

Gezielte Bewegungstherapie und körperliches Training mit hämato-onkologischen Patient*innen unter medizinischer Therapie und in der Rehabilitation und Nachsorge ist sicher und wirksam. Bewegungstherapie unter medizinischer Therapie und in der Nachsorge zeigt dabei positive Effekte auf das Fatigue-Syndrom, die körperliche Funktion (Ausdauer, Kraft), Angst- und Depression sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies wurde im 2. internationalen ASCM Roundtable mit „strong evidence“ bewertet. Diese Effekte, so heben die Autor*innen hervor, sind ganz unabhängig von der Krebsentität zu beobachten [723]

Studien mit DLBCL-Patient*innen sind rar. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu körperlichem Training bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen schloss 18 randomisierte Studien ein [665]. Die Studienkollektive waren zumeist klein und Patient*innen mit DLBCL waren nur in einigen der Studien miteingeschlossen. Die Autor*innen kommen zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von körperlichem Training auf die Lebensqualität in dieser Gruppe von Patient*innen auf der Basis dieser Studienergebnisse nicht eindeutig bewertet werden kann, diese jedoch Hinweise geben, dass Depressivität und insbesondere Fatigue durch körperliches Training gemindert werden können.

Wir verweisen zum Umgang mit Bewegungstherapie und körperlichem Training auch auf die Empfehlungen in den Leitlinien zur Psychoonkologie ([Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Psychoonkologie, Version 1.1](#)) und zur Supportivtherapie ([Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Supportive Therapie, Version 1.3](#)).

10.7. Komplementärmedizin

Der Begriff Komplementärmedizin ist ein Sammelbegriff für sehr unterschiedliche Therapieverfahren und bezeichnet keine eigenständige Therapierichtung. Die Therapieverfahren werden zusammen mit den konventionellen Therapien der Krebsheilkunde im Sinne einer integrativen Onkologie eingesetzt und haben zum Ziel, Symptome und Belastungen durch die Krebserkrankung oder -therapie besser zu kontrollieren, Gesundungsprozesse zu fördern, die Lebensqualität zu stärken und sie bieten Krebserkrankten und ihren Angehörigen Möglichkeiten, sich aktiv am Behandlungsprozess zu beteiligen. Es zählen Behandlungen der traditionellen europäischen Naturheilkunde mit ihren Bereichen der Hydro-, Bewegungs-, Phyto-, Ernährungs- und Ordnungstherapie dazu, aber auch manuelle Therapien, Mind-Body Verfahren, sowie Therapien der traditionellen chinesischen Medizin, der traditionellen indischen Heilkunst (Ayurveda) oder der anthroposophischen Medizin und Homöopathie[725][724]

Viele dieser Behandlungen sind gegenwärtig dadurch gekennzeichnet, dass die behauptete klinische Wirksamkeit nicht ausreichend belegt ist. Auch werden einige der Behandlungen nicht als ergänzend, sondern als Alternativen zur konventionellen onkologischen Therapie angeboten und stellen diese - nicht selten unverhohlen und oft von Einzelpersonen propagiert - in Frage oder zielen bisweilen sogar auf eine unmittelbare und grundlegende Änderung des medizinischen Systems[726]

10.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patient*innen sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zum Interesse an Informationen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen befragt werden und bei Interesse soll auf verlässliche Informationsquellen verwiesen werden Leitlinienadaption S3-Leitlinie Komplement&#228;rmedizin
	Konsens

Hintergrund:

Die Beratung zu Behandlungsverfahren aus dem Bereich der Komplementärmedizin wird durch onkologisch erfahrene Fachleute durchgeführt [728][731][732][737] und hat als wichtige Ziele:

- Das therapeutische Bündnis zwischen Betroffenen und Behandlern zu stärken,
- Betroffene vor Schäden zu schützen, die aus nicht qualifizierter Anwendung von Behandlungen aus dem Bereich der Komplementärmedizin resultieren können,
- Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung zu leisten und
- Initiativen der Betroffenen bezüglich einer gesundheitsbezogenen, aktiven und individuellen Rolle im Behandlungskonzept zu fördern

Die fachkundige Beratung vermittelt zwischen Bedürfnissen und Interessen der Betroffenen, wissenschaftlichen Daten, Aspekten des Verbraucherschutzes und einem verantwortungsvollen Umgang mit begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen [727][736]. Kompetenz im kommunikativen Umgang mit dem Thema bedeutet, das Anliegen und Erleben der Patient*innen zu verstehen sowie Authentizität und Integrität des ärztlichen Handelns verständlich zu machen [729][731]. Eine schroff ablehnende Haltung gegenüber der Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren kann Vertrauen in die Patienten-Arzt Beziehung mindern, die Compliance verschlechtern und bis zum Therapieabbruch führen [730][733][734][735].

Für weitere Informationen zur Beratung über Komplementärmedizin wird auf die Leitlinie zur [Komplementärmedizin](#) verwiesen.

10.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patient*innen sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zur aktuellen und geplanten Anwendung von komplementären Maßnahmen befragt werden und gezielt auf mögliche Interaktionen zwischen diesen Anwendungen und der Krebstherapie hingewiesen werden. Leitlinienadaption S3-Leitlinie Komplement&#228;rmedizin
	Konsens

Hintergrund:

Pflanzliche Präparate oder pflanzenextrakthaltige Nahrungsergänzungsmittel werden von Patient*innen mit Lymphomen häufig angewendet. [740][743][751] Zu keinem

dieser Präparate reichen die Ergebnisse klinischer Studien bisher aus, um eindeutige Empfehlungen für die onkologische Behandlungspraxis zu geben [738]

Es wird bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen von einer Anwendung von Mistelextrakten aufgrund des möglichen Risikos einer proliferationssteigernden Wirkung abgeraten. Ergebnisse von interventionellen oder nicht-interventionellen klinischen Studien bei erwachsenen Patient*innen, die das Risiko einer solchen unerwünschten Wirkung abschätzen lassen, liegen bisher jedoch nicht vor. Auch Laborergebnisse gestatten bislang hierzu keine abschließende Aussage [739][742][744][746][747][750]. Aufsehen erregt hatte in diesem Zusammenhang die Publikation eines Krankheitsverlaufs eines Patienten mit therapierefraktärem zentrozytischem Lymphom, bei dem während einer leukämischen Dissemination an den Stellen, an denen Mistelextrakt injiziert worden war, von Lymphomzellen infiltrierte Indurationen auftraten [741]. Ob die Ursache dieser Infiltrationen eine proliferationssteigernde Wirkung oder ein chemotaktischer Reiz war, ist unklar geblieben. Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass mit Ergebnissen aus retrospektiven Beobachtungsstudien und Fallberichten weder die Wirksamkeit noch die Unbedenklichkeit der Anwendung von Mistelextrakten bei hämatologischen Neoplasien nachgewiesen werden können [745][748][749][752].

Für weitere Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungen mit Arzneipflanzen wird auf die [Leitlinie zur Komplementärmedizin](#) und auf das [Informationsportal Onkopedia](#) verwiesen.

11. Forschungsfragen

Leitung: Peter Borchmann, Moritz Ernst

Autor*innen: Bettina Böttcher, Ulrich Dührsen, Fabian Frontzek, Dirk Hellwig, Ulrich Wedding

Im Rahmen der Erstellung dieser Leitlinie wurden Fragen herausgestellt, die besonderen Forschungsbedarf aufweisen. Nachfolgend werden die jeweiligen Hintergründe detailliert dargestellt und die Forschungsfragen gemäß PICO(S)-Schema (Population, Intervention, Comparison, Outcome, ggf. Study Design) herausgearbeitet.

11.1. Fertilitätsprotektion

Bettina Böttcher

Hintergrund:

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe stellt eine fertilitätsprotektive Maßnahme bei Frauen im reproduktiven Alter vor Beginn einer Chemotherapie dar. Nach einem rezidivfreien Intervall kann bei prämaturer Ovarialinsuffizienz das kryokonservierte Gewebe transplantiert werden. Allerdings besteht das Risiko der Reimplantation maligner Zellen, insbesondere bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen wie beispielsweise Leukämie [159]. Bei NHL ist ein mittleres Risiko für die Transplantation maligner Zellen beschrieben, so z.B. bei 6% (von insgesamt n=32) der Patientinnen, deren Ovargewebe immunhistochemisch auf minimal residual disease (MRD) untersucht wurde [159]. Bei einem erhöhten Risiko für eine ovarielle Metastasierung sind vor Transplantation daher Untersuchungen auf minimal residual disease erforderlich [753][159].

Forschungsfrage: Wie hoch ist das Risiko der Transplantation maligner Zellen bei DLBCL?

Population: Frauen im reproduktiven Alter, die eine Ovarkryokonservierung durchführen lassen haben

Intervention: Histologische Untersuchung des Ovargewebes mittels spezifischer Marker am Tiermodell und im humanen Gewebe

Comparison: Histologische Untersuchung des Ovargewebes bei anderen malignen Tumoren, z.B. M. Hodgkin

Outcome: Nachweis maligner Zellen

11.2. ZNS-Rezidiv

Fabian Frontzek

Hintergrund:

DLBCL Patient*innen mit einem ZNS-Rezidiv weisen eine sehr schlechte Prognose auf [107]. Der sogenannte ZNS-IPI erlaubt die Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen mit einer Wahrscheinlichkeit von über 10%, ein ZNS-Rezidiv zu erleiden [107]. Dabei kann der prädiktive Wert des ZNS-IPI Scores möglicherweise noch unter Berücksichtigung von Genexpressionsprofilen verbessert werden [200]. Allerdings ergab sich auch für Patient*innen mit einem hohen ZNS-IPI (4-6 Punkte) sowie dem zusätzlichen Vorliegen eines ABC DLBCL Subtyps nur ein Gesamtrisiko von etwa 15% [200]. Neue Biomarker zur genaueren Abschätzung des Risikos für ein ZNS-Rezidiv werden daher dringend benötigt. Ein besseres molekulares Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen könnte dabei auch neue prophylaktische sowie therapeutische Strategien ermöglichen.

Forschungsfrage: Wie können DLBCL Patient*innen mit hohem Risiko für ein ZNS-Rezidiv besser erkannt werden?

Population: Patient*innen mit DLBCL

Intervention: Molekulare Untersuchung von Tumorgewebe/Plasma/Liquor von DLBCL Patient*innen mit ZNS-Rezidiv im Vergleich zu Patient*innen ohne Rezidiv (Rezidiv außerhalb des ZNS)

Comparison: In Analogie molekulare Untersuchung von Tumorgewebe/Plasma/Liquor von Patient*innen mit anderen aggressiven Lymphomentitäten (z.B. Burkitt Lymphom)

Outcome: Identifikation molekularer Biomarker zur Risikoabschätzung eines ZNS-Rezidivs und ggf. neuer therapeutischer Zielstrukturen

11.3. Anpassung der Dosisintensität an die Chemotherapietoleranz geriatrischer Patient*innen und Evaluation eines geriatrischen Ko-Managements

Ulrich Dührsen, Ulrich Wedding

Hintergrund:

Aufgrund altersbedingter Einschränkungen und Komorbiditäten lassen sich die für junge DLBCL-Patient*innen etablierten Therapiekonzepte mit zunehmendem Alter auf einen immer geringeren Patientenanteil übertragen (siehe [Kapitel 5.1.4](#)). Retrospektive Studien lassen vermuten, dass die in der Primärtherapie etablierten Protokolle auch im Alter von Vorteil sind, die Dosis der eingesetzten Medikamente aber an die individuelle Therapietoleranz angepasst werden muss [754][755][35]. Zur Abschätzung der

Therapietoleranz und Prognose wurden in retrospektiven Studien eine Reihe von Instrumenten entwickelt, die auf der Quantifizierung altersbedingter Einschränkungen beruhen und eine gute Grundlage bilden, um den Zusammenhang von Therapietoleranz und Dosisintensität prospektiv zu untersuchen [756][35][37]. Hierbei werden die Patient*innen meist in die Gruppen ‚fit‘, ‚unfit‘ und ‚hinfällig‘ (‚frail‘) eingeteilt [756][35].

Therapiebedingte Toxizitäten lassen sich durch geriatrisches Ko-Management vermindern [757]. Ob dies auch zu verlängerter Lebenszeit und verbesserter Selbstversorgungsfähigkeit führt, kann in einem 2 x 2-faktoriellen Design in derselben Studie exemplarisch für das DLBCL untersucht werden.

Forschungsfragen: A. Welche Dosisintensität eines Standard-Primärtherapie-Protokolls erbringt in den einzelnen Therapietoleranzgruppen das beste Ergebnis (Endpunkt siehe unter Outcome)? B. Führt ein geriatrisches Ko-Management zu verlängerter Lebenszeit und verbesserter Selbstversorgungsfähigkeit?

Study design: 2 x 2-faktorielles Design (Forschungsfrage A. und B.)

Population: Alle Patient*innen >80 Jahre sowie jüngere Patient*innen, die aufgrund von Komorbiditäten oder anderen Einschränkungen für die für junge Patient*innen etablierte Standardtherapie nicht qualifizieren.

Intervention: A. Einteilung der Patient*innen in verschiedene Therapietoleranzgruppen, z.B. ‚fit‘, ‚unfit‘ und ‚frail‘. Randomisierte Prüfung unterschiedlicher Dosisintensitäten, z.B. 100% versus 75% in der Gruppe ‚fit‘, 75% versus 50% in der Gruppe ‚unfit‘, und 50% versus 25% (oder ‚best supportive care‘) in der Gruppe ‚frail‘. B. Per Randomisierung Behandlung mit oder ohne geriatrisches Ko-Management.

Comparison: A. Die niedrigere Dosis in der Gruppe ‚fit‘ entspricht der höheren Dosis in der Gruppe ‚unfit‘ und die niedrigere Dosis in der Gruppe ‚unfit‘ entspricht der höheren Dosis in der Gruppe ‚frail‘. Dieses Design erlaubt es, die Therapietoleranz-Abschätzung prospektiv zu überprüfen: Bei gleicher Dosisintensität sollte in der höheren Toleranzgruppe eine bessere Therapietoleranz (und möglicherweise ein besseres Therapieergebnis) zu beobachten sein als in der niedrigeren Toleranzgruppe. B. Behandlung mit versus ohne geriatrisches Ko-Management.

Outcome: 1-Jahresüberlebensrate und Selbstversorgungsfähigkeit in den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL).

11.4. Verwendung des totalen metabolischen Tumolvolumens (TMTV) als Prognose- und Therapiesteuerungsinstrument

Ulrich Dührsen, Dirk Hellwig

Hintergrund:

Die herausragende prognostische Bedeutung des mit Hilfe der PET/CT gemessenen TMTV wurde in den letzten Jahren durch zahlreiche Studien belegt (s. [Kapitel 5.3.2.2](#)). In Untersuchungen ausreichender Größe war seine Vorhersagekraft größer als die des Internationalen Prognostischen Index (IPI) [100][124]. Je nach gewähltem Endpunkt (OS, PFS, TTP) und Studienkollektiv verlieren die meisten oder alle IPI-Einzelfaktoren bei gemeinsamer Testung mit dem TMTV ihre prognostische Aussagekraft [100].

Offensichtlich sind viele von ihnen lediglich Surrogatparameter für die prognostisch entscheidende Tumormasse, die sich mit Hilfe der PET/CT sehr genau abschätzen lässt.

Der allgemeinen Anwendung des TMTV als Prognoseinstrument steht gegenwärtig die noch fehlende Standardisierung des Verfahrens im Wege [122]. Je nach Methode können die gemessenen Volumina sehr unterschiedlich sein. Innerhalb eines definierten Patientenkollektivs ist die mit verschiedenen Methoden ermittelten Patientenverteilung (und damit ihre prognostische Bedeutung) sehr ähnlich, da die Tumolvolumina – weitgehend methodenunabhängig – in die gleiche Reihenfolge gebracht werden. Zum Vergleich verschiedener Patientenkollektive ist die Festlegung auf eine einheitliche Methodik jedoch unerlässlich. Internationale Bemühungen um eine Standardisierung der TMTV-Bestimmung sind weit fortgeschritten, mit den Ergebnissen ist in Kürze zu rechnen. Ein besonders aussichtsreicher Ansatz ist die ComBat-Methodik zur Harmonisierung von Biomarkern, die mit unterschiedlichen Messmethoden erhoben wurden [758].

Neben Patienten- und zellbiologischen Lymphomeigenschaften ist die Tumormasse entscheidend für die Wahl der Therapie (Protokoll, Zykluszahl). In der FLYER-Studie konnte exemplarisch gezeigt werden, dass die Erstlinientherapie bei sehr kleiner, über den altersadjustierten IPI (aalPI) abgeschätzten Tumormasse (aalPI=0, kein ‚bulk‘) ohne Wirksamkeitsverlust von 6 auf 4 Chemotherapiezyklen reduziert werden kann [55]. Umgekehrt erbrachten in der bei großer Tumormasse (aalPI=2 oder 3) durchgeführten MegaCHOEP-Studie acht Zyklen der Standard-Therapie tendenziell bessere Ergebnisse als vier Zyklen einer von Seiten der eingesetzten Medikamente gleichartigen Hochdosistherapie [120]. Mit Hilfe des TMTV als kontinuierlicher Variable sollte es möglich sein, die Menge erforderlicher Chemotherapie in Abhängigkeit von der Tumormasse zu definieren.

Forschungsfrage: Lässt sich die Erstlinientherapie beim DLBCL bei kleiner Tumormasse ohne Wirksamkeitsverlust von 6 auf 4 Zyklen reduzieren? Führt die Steigerung der Zykluszahl von 6 auf 8 Zyklen bei großer Tumormasse zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse? Wo liegen die TMTV-Grenzwerte für den Einsatz von 4, 6 oder 8 Zyklen der Standardtherapie?

Study design: Prospektive Studie mit getrennter Randomisierung für Patient*innen mit kleinem bzw. großem TMTV.

Population: Alle DLBCL-Patient*innen, die für eine Standard-Erstlinientherapie qualifizieren.

Intervention: Dichotomisierung der DLBCL-Population in Patient*innen mit kleinem und großem TMTV. Randomisierte Prüfung von 6 versus 4 Zyklen bei kleinem TMTV und randomisierte Prüfung von 6 versus 8 Zyklen bei großem TMTV.

Comparison: Standardbehandlung mit 6 Zyklen der Erstlinientherapie (einheitlicher Vergleichsarm für Patient*innen mit kleinem und großem TMTV).

Outcome: Vorzugsweise TTP (da weitgehend altersunabhängig), alternativ PFS.

11.5. Frühzeitige Vorhersage eines Versagens der Erstlinientherapie

Ulrich Dührsen, Dirk Hellwig

Hintergrund:

Auch wenn der Großteil der Betroffenen mit DLBCL mittels Chemoimmuntherapie geheilt werden kann, fehlen treffsichere diagnostische Verfahren, um das Therapieversagen der Standardbehandlung vorherzusagen und frühzeitig die richtige Entscheidung zum Wechsel des Behandlungsschemas zu treffen.

Die frühe Interim-PET zeigt laut einer aktuellen Metaanalyse von 19 Studien [759] einen hohen negativen prädiktiven Wert von etwa 80 % (Spannweite 64 % bis 95 %), dessen Zusatznutzen in einer bisher nur als Kongressmitteilung vorliegenden randomisierten Studien mit Interim-PET-basierter Deeskalationsstrategie bestätigt wurde [764]. Im Allgemeinen limitieren jedoch falsch positive Befunde den positiven prädiktiven Wert der Interim-PET. Der Zeitpunkt der PET nach der letzten Chemotherapie, der Einsatz von Wachstumsfaktoren, Entzündungsreaktionen, Nekrosen und die Art der angewandten Therapie können zu falsch-positiven PET-Ergebnissen führen. Bislang gibt es keinen Standardzeitpunkt für Interim-Scans (z. B. nach den Zyklen 2, 3 oder 4). Für die Interim-PET sind vergleichsweise häufig Diskordanzen zwischen Befundenden berichtet. Erste Studien mit Eskalationsstrategien, die auf positiven Interim-PET-Befunden basierten, konnten keinen Vorteil dieser Konzepte zeigen [220][761]. Nach einer ergänzenden Analyse der PETAL-Studie erscheint eine Risikostratifizierung anhand der Kombination aus initialem metabolischen Tumolvolumen (MTV) und dem Interim-PET-Ergebnis nach 2 Zyklen möglich [100].

Desweiteren ist in der Diskussion, ob man bei einer positiven Interim-PET ergänzende Biopsien [763] oder andere Untersuchungsmethoden einsetzt als die FDG-PET/CT, z.B. Messung der zirkulierenden Tumor-DNA oder molekularpathologische und genetische Analysen [762][760]. Unklar ist, welche Kombination von Parametern für die Vorhersage des unzureichenden Ansprechens einer Therapiemodalität aussichtsreich ist.

Neben der Frage nach der höchsten Treffsicherheit bleiben als Randbedingung Aspekte der Wirtschaftlichkeit zu beachten. Die Kosten für die Identifikation einer relevanten Subpopulation, die anstatt der Standardtherapie eine angepasste Therapiestrategie benötigt, sollen vertretbar sein.

Bekanntlich offen ist die Frage nach effizienten Therapien bei refraktären bzw. rezidierten DLBCLs (s. Kapitel 8 und Kapitel 9). Analoge Fragestellungen wie hier zur Ersttherapie kann man sich zur Vorhersage von Ansprechen bzw. Refraktärität bei Konsolidierungstherapien stellen.

Forschungsfragen: Wann ist der beste Zeitpunkt für die Durchführung einer Interim-PET (2, 3 oder 4 Zyklen)? Welche Beurteilungskriterien der Interim-PET eignen sich am besten für die Vorhersage eines Therapieversagens und zeigen dabei die höchste Beurteilungskonkordanz? Welche Diagnoseverfahren sind zu kombinieren, um eine relevante Subpopulation zu identifizieren, die anstatt der Standardtherapie eine angepasste Therapiestrategie benötigt?

Study design: Als eigenständige Studie oder als wissenschaftliches Begleitprogramm anderer Studien.

Population: Alle DLBCL-Patient*innen, die für eine Standard-Erstlinientherapie qualifizieren.

Intervention: Diagnostik mittels Interim-PET, Messung der zirkulierenden Tumor-DNA und/oder molekularpathologische und genetische Analysen.

Comparison: Zwischenstaging mittels Computertomographie (als Information in der PET/CT enthalten).

Outcome: Vorzugsweise TTP (da weitgehend altersunabhängig), alternativ PFS und OS.

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades	28
Abbildung 2: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie	77
Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL (Q1/22)	153
Abbildung 4: Behandlungspfad für Patient*innen mit einem DLBCL und ihre Angehörige	195

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Organisationen und Personen	11
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	15
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis	18
Tabelle 4: Großzellige B-Zell Lymphome und verwandte Entitäten der WHO-Klassifikation 2017 (WHO 5th ed. 2022) 34	
Tabelle 5: Aktivitätsindex der Weltgesundheitsorganisation	39
Tabelle 6: Vorschlag der Fondazione Italiana Linfomi zur Einteilung der Patient*innen-Fitness	43
Tabelle 7: Erkennung von Knochenmarkmanifestationen mittels PET/CT oder Beckenkambibiopsie bei 930 Patient*innen, die in der PETAL- oder OPTIMAL>60-Studie behandelt wurden	50
Tabelle 8: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation	54
Tabelle 9: 3-Jahres-Überlebensraten (95%-Konfidenzintervall) von Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom unter einer Rituximab-haltigen Therapie in Abhängigkeit von der IPI-Risikogruppe	56
Tabelle 10: 5-Jahres-Raten insgesamt überlebender (overall survival, OS) und progressionsfrei überlebender Patient*innen (PFS) in den vier Risikogruppen des ursprünglichen IPI und des NCCN-IPI	58
Tabelle 11: 2-Jahres-ZNS-Rückfallrisiko (95%-Konfidenzintervall) von Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in Abhängigkeit von der ZNS-IPI-Risikogruppe	60
Tabelle 12: 2-Jahres-Raten (95%-Konfidenzintervall) progressionsfreier (time-to-progression, TTP), progressionsfrei überlebender (PFS) und insgesamt überlebender Patient*innen (overall survival, OS) mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in Abhängigkeit vom totalen metabolischen Tumolvolumen (TMTV) bei Erstdiagnose – Vergleich zweier TMTV-Messmethoden	63
Tabelle 13: Inzidenz- und Therapie-assoziierte Risikofaktoren für Vincristin nach Susanna Park	182
Tabelle 14: Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente	185

14. Literaturverzeichnis

1. Armitage, JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 1997. 89(11): p. 3909-18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9166827>
2. Anderson, JR, Armitage, JO, Weisenburger, DD, Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Annals of Oncology*, 1998. 9(7): p. 717-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9739436>
3. Shapiro, RS, Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *American Journal of Hematology*, 2011. 86(1): p. 48-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21120868>
4. Knight, JS, Tsodikov, A, Cibrik, DM, Ross, CW, Kaminski, MS, Blayney, DW, Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(20): p. 3354-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451438>
5. Beral, V, Peterman, T, Berkelman, R, Jaffe, H, AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 1991. 337(8745): p. 805-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1672911>
6. Gibson, SE, Hsi, ED, Epstein-Barr virus-positive B-cell lymphoma of the elderly at a United States tertiary medical center: an uncommon aggressive lymphoma with a nongermlinal center B-cell phenotype. *Human Pathology*, 2009. 40(5): p. 653-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144386>
7. Dojcinov, SD, Venkataraman, G, Pittaluga, S, Wlodarska, I, Schragger, JA, Raffeld, M, et.al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4726-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385849>,
8. Hashimoto, A, Chiba, N, Tsuno, H, Komiya, A, Furukawa, H, Matsui, T, et.al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *The Journal of Rheumatology*, 2015. 42(4): p. 564-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593236>
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., World Health Organization classification of tumours - WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues International Agency for Research on Cancer, 2017. Revised 4th edition:
10. Armitage, JO, Gascoyne, RD, Lunning, MA, Cavalli, F, Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 2017. 390(10091): p. 298-310., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153383>
11. Shi, Y, Han, Y, Yang, J, Liu, P, He, X, Zhang, C, et.al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2019. 31(1): p. 152-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996573>
12. Pappa, VI, Hussain, HK, Reznick, RH, Whelan, J, Norton, AJ, Wilson, AM, et.al. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1996. 14(9): p. 2427-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8823320>

13. de Kerviler, E, Guermazi, A, Zagdanski, AM, Meignin, V, Gossot, D, Oksenhendler, E, et.al. Image-guided core-needle biopsy in patients with suspected or recurrent lymphomas. *Cancer*, 2000. 89(3): p. 647-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931465>
14. Frederiksen, JK, Sharma, M, Casulo, C, Burack, WR, Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2015. 139(2): p. 245-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611108>
15. Loubeyre, P, McKee, TA, Copercini, M, Rosset, A, Dietrich, PY, Diagnostic precision of image-guided multisampling core needle biopsy of suspected lymphomas in a primary care hospital. *British Journal of Cancer*, 2009. 100(11): p. 1771-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19401685>
16. Skelton, E, Jewison, A, Okpaluba, C, Sallomi, J, Lowe, J, Ramesar, K, et.al. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 2015. 41(7): p. 852-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980745>
17. Pugliese, N, Di Perna, M, Cozzolino, I, Ciancia, G, Pettinato, G, Zeppa, P, et.al. Randomized comparison of power Doppler ultrasonography-guided core-needle biopsy with open surgical biopsy for the characterization of lymphadenopathies in patients with suspected lymphoma. *Annals of Hematology*, 2017. 96(4): p. 627-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130574>
18. Johl, A, Lengfelder, E, Hiddemann, W, Klapper, W, Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma-experience at the Lymph Node Registry Kiel. *Annals of Hematology*, 2016. 95(8): p. 1281-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236576>
19. Staiger, AM, Ziepert, M, Horn, H, Scott, DW, Barth, TFE, Bernd, HW, et.al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/ BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(22): p. 2515-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525305>
20. Masqué-Soler, N, Szczepanowski, M, Kohler, CW, Spang, R, Klapper, W, Molecular classification of mature aggressive B-cell lymphoma using digital multiplexed gene expression on formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens. *Blood*, 2013. 122(11): p. 1985-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030260>
21. Scott, DW, Wright, GW, Williams, PM, Lih, CJ, Walsh, W, Jaffe, ES, et.al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood*, 2014. 123(8): p. 1214-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398326>
22. Hans, CP, Weisenburger, DD, Greiner, TC, Gascoyne, RD, Delabie, J, Ott, G, et.al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 2004. 103(1): p. 275-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14504078>
23. Staiger, AM, Altenbuchinger, M, Ziepert, M, Kohler, C, Horn, H, Huttner, M, et.al. A novel lymphoma-associated macrophage interaction signature (LAMIS) provides robust risk

- prognostication in diffuse large B-cell lymphoma clinical trial cohorts of the DSHNHL.Leukemia, 2020. 34(2): p. 543-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530861>
24. Horn, H, Ziepert, M, Wartenberg, M, Staiger, AM, Barth, TF, Bernd, HW, et.al. Different biological risk factors in young poor-prognosis and elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma.Leukemia, 2015. 29(7): p. 1564-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687653>
 25. Horn, H, Ziepert, M, Becher, C, Barth, TF, Bernd, HW, Feller, AC, et.al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma.Blood, 2013. 121(12): p. 2253-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335369>
 26. Schmitz, R, Wright, GW, Huang, DW, Johnson, CA, Phelan, JD, Wang, JQ, et.al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma.The New England Journal of Medicine, 2018. 378(15): p. 1396-407., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641966>
 27. Chapuy, B, Roemer, MG, Stewart, C, Tan, Y, Abo, RP, Zhang, L, et.al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas.Blood, 2016. 127(7): p. 869-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702065>
 28. Chapuy, B, Stewart, C, Dunford, AJ, Kim, J, Kamburov, A, Redd, RA, et.al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes.Nature Medicine, 2018. 24(5): p. 679-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713087>
 29. Carbone, PP, Kaplan, HS, Musshoff, K, Smithers, DW, Tubiana, M, Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification.Cancer Research, 1971. 31(11): p. 1860-1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5121694>
 30. Fallah, M, Kharazmi, E, Pukkala, E, Tretli, S, Olsen, JH, Tryggvadottir, L, et.al. Familial risk of non-Hodgkin lymphoma by sex, relationship, age at diagnosis and histology: a joint study from five Nordic countries.Leukemia, 2016. 30(2): p. 373-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442613>
 31. Smith, A, Howell, D, Patmore, R, Jack, A, Roman, E, Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network.British Journal of Cancer, 2011. 105(11): p. 1684-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045184>
 32. Morton, LM, Wang, SS, Devesa, SS, Hartge, P, Weisenburger, DD, Linet, MS, Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001.Blood, 2006. 107(1): p. 265-76., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150940>
 33. Di, M, Huntington, SF, Olszewski, AJ, Challenges and opportunities in the management of diffuse large B-cell lymphoma in older patients.The Oncologist, 2021. 26(2): p. 120-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230948>
 34. Balducci, L, Extermann, M, Management of cancer in the older person: a practical approach.The Oncologist, 2000. 5(3): p. 224-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10884501>
 35. Merli, F, Luminari, S, Tucci, A, Arcari, A, Rigacci, L, Hawkes, E, et.al. Simplified geriatric assessment in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: The prospective elderly project of the Fondazione Italiana Linfomi.Journal of Clinical Oncology, 2021. 39(11): p. 1214-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577377>

36. Sakurai, M, Karigane, D, Kasahara, H, Tanigawa, T, Ishida, A, Murakami, H, et.al. Geriatric screening tools predict survival outcomes in older patients with diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology*, 2019. 98(3): p. 669-78., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30443764>
37. Oiwa, K, Fujita, K, Lee, S, Morishita, T, Tsukasaki, H, Negoro, E, et.al. Utility of the geriatric 8 for the prediction of therapy-related toxicity in older adults with diffuse large B-cell lymphoma. *The Oncologist*, 2021. 26(3): p. 215-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33320984>
38. Gómez León, N, Vega, G, Rodríguez-Vigil Junco, B, Suevos Ballesteros, C, Evaluation of diffuse large B-cell lymphoma patients with 64-slice multidetector computed tomography versus *Medicina Clinica*, 2018. 151(7): p. 255-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705152>
39. Sabaté-Llobera, A, Cortés-Romera, M, Mercadal, S, Hernández-Gañán, J, Pomares, H, González-Barca, E, et.al. Low-dose PET/CT and full-dose contrast-enhanced CT at the initial staging of localized diffuse large B-cell lymphomas. *Clinical Medicine Insights. Blood Disorders.*, 2016. 9: p. 29-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27559300>
40. Metser, U, Prica, A, Hodgson, DC, Mozuraitis, M, Eberg, M, Mak, V, et.al. Effect of PET/CT on the management and outcomes of participants with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma: A multicenter registry. *Radiology*, 2019. 290(2): p. 488-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511907>
41. Schaefer, NG, Hany, TF, Taverna, C, Seifert, B, Stumpe, KD, von Schulthess, GK, et.al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*, 2004. 232(3): p. 823-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273335>
42. Cheson, BD, Pfistner, B, Juweid, ME, Gascoyne, RD, Specht, L, Horning, SJ, et.al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(5): p. 579-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242396>
43. Hüttmann, A, Rekowski, J, Müller, SP, Hertenstein, B, Franzius, C, Mesters, R, et.al. Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the „Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas“ (PETAL) trial. *Annals of Hematology*, 2019. 98(4): p. 897-907., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610279>
44. Bebbington, NA, Jørgensen, T, Dupont, E, Micheelsen, MA, Validation of CARE kV automated tube voltage selection for PET-CT: PET quantification and CT radiation dose reduction in phantoms. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Physics*, 2021. 8(1): p. 29., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743091>
45. Brix, G, Lechel, U, Glatting, G, Ziegler, SI, Münzing, W, Müller, SP, et.al. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *Journal of Nuclear Medicine*, 2005. 46(4): p. 608-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15809483>
46. Rodríguez-Vigil Junco, B, Gómez León, N, Pinilla Fernández, I, del Campo, L, Hernández Maraver, D, Coya, J, Non-Hodgkin's lymphoma staging: a prospective study of the value of

- positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) versus PET and CT. *Medicina Clinica*, 2011. 137(9): p. 383-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703647>
47. Rodríguez-Vigil, B, Gómez-León, N, Pinilla, I, Hernández-Maraver, D, Coya, J, Martín-Curto, L, et.al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*, 2006. 47(10): p. 1643-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17015900>
48. Schaefer, NG, Strobel, K, Taverna, C, Hany, TF, Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2007. 34(1): p. 60-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021808>
49. Raanani, P, Shasha, Y, Perry, C, Metser, U, Naparstek, E, Apter, S, et.al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Annals of Oncology*, 2006. 17(1): p. 117-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192294>
50. Alnouby, A, Ibraheem Nasr, IM, Ali, I, Rezk, M, F-18 FDG PET-CT versus contrast enhanced CT in detection of extra nodal involvement in patients with lymphoma. *Indian Journal of Nuclear Medicine*, 2018. 33(3): p. 183-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962712>
51. Hernandez-Maraver, D, Hernandez-Navarro, F, Gomez-Leon, N, Coya, J, Rodriguez-Vigil, B, Madero, R, et.al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2006. 135(3): p. 293-302., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032175>
52. Pelosi, E, Pregno, P, Penna, D, Deandreis, D, Chiappella, A, Limerutti, G, et.al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *La Radiologia Medica*, 2008. 113(4): p. 578-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18414808>
53. Elstrom, RL, Leonard, JP, Coleman, M, Brown, RK, Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Annals of Oncology*, 2008. 19(10): p. 1770-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550578>
54. Persky, DO, Li, H, Stephens, DM, Park, SI, Bartlett, NL, Swinnen, LJ, et.al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of intergroup National Clinical Trials Network Study s1001. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(26): p. 3003-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658627>
55. Poeschel, V, Held, G, Ziepert, M, Witzens-Harig, M, Holte, H, Thurner, L, et.al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, 2019. 394(10216): p. 2271-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868632>
56. Schöder, H, Noy, A, Gönen, M, Weng, L, Green, D, Erdi, YE, et.al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(21): p. 4643-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837966>

57. Weiler-Sagie, M, Bushelev, O, Epelbaum, R, Dann, EJ, Haim, N, Avivi, I, et.al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010. 51(1): p. 25-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20009002>
58. Elstrom, R, Guan, L, Baker, G, Nakhoda, K, Vergilio, JA, Zhuang, H, et.al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*, 2003. 101(10): p. 3875-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12531812>
59. Ömür, Ö, Baran, Y, Oral, A, Ceylan, Y, Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2014. 20(2): p. 185-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412817>
60. Cheson, BD, Fisher, RI, Barrington, SF, Cavalli, F, Schwartz, LH, Zucca, E, et.al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(27): p. 3059-68., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753>
61. Wang, D, Huo, Y, Chen, S, Wang, H, Ding, Y, Zhu, X, et.al. Whole-body MRI versus 18 F-FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: a meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, 2018. 11: p. 3597-608., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950864>
62. Kwee, TC, Kwee, RM, Nievelstein, RA, Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*, 2008. 111(2): p. 504-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17916746>
63. Adams, HJ, Kwee, TC, de Keizer, B, Fijnheer, R, de Klerk, JM, Nievelstein, RA, FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014. 41(3): p. 565-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281821>
64. Cerci, JJ, Györke, T, Fanti, S, Paez, D, Meneghetti, JC, Redondo, F, et.al. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 2014. 55(10): p. 1591-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214642>
65. Chen-Liang, TH, Martin-Santos, T, Jerez, A, Senent, L, Orero, MT, Remigia, MJ, et.al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. *American Journal of Hematology*, 2015. 90(8): p. 686-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925613>
66. Alzahrani, M, El-Galaly, TC, Hutchings, M, Hansen, JW, Loft, A, Johnsen, HE, et.al. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Annals of Oncology*, 2016. 27(6): p. 1095-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002106>
67. Liang, JH, Sun, J, Wang, L, Fan, L, Chen, YY, Qu, XY, et.al. Prognostic significance of bone marrow infiltration detected by PET-CT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma. *Oncotarget*, 2016. 7(14): p. 19072-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919239>
68. Kaddu-Mulindwa, D, Altmann, B, Held, G, Angel, S, Stilgenbauer, S, Thurner, L, et.al. FDG PET/CT to detect bone marrow involvement in the initial staging of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: results from the prospective, multicenter PETAL and OPTIMAL>60

- trials.European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021. 48(11): p. 3550-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928400>
69. Chen-Liang, TH, Martín-Santos, T, Jerez, A, Rodríguez-García, G, Senent, L, Martínez-Millán, C, et.al. Bone marrow biopsy superiority over PET/CT in predicting progression-free survival in a homogeneously-treated cohort of diffuse large B-cell lymphoma.Cancer Medicine, 2017. 6(11): p. 2507-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960797>
70. Berthet, L, Cochet, A, Kanoun, S, Berriolo-Riedinger, A, Humbert, O, Toubreau, M, et.al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy.Journal of Nuclear Medicine, 2013. 54(8): p. 1244-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674577>
71. Pelosi, E, Penna, D, Douroukas, A, Bellò, M, Amati, A, Arena, V, et.al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study.The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2011. 55(4): p. 469-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150862>
72. Paone, G, Itti, E, Haioun, C, Gaulard, P, Dupuis, J, Lin, C, et.al. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate.European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2009. 36(5): p. 745-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096842>
73. Sehn, LH, Scott, DW, Chhanabhai, M, Berry, B, Ruskova, A, Berkahn, L, et.al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.Journal of Clinical Oncology, 2011. 29(11): p. 1452-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383296>
74. Chung, R, Lai, R, Wei, P, Lee, J, Hanson, J, Belch, AR, et.al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index.Blood, 2007. 110(4): p. 1278-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17475910>
75. Conlan, MG, Bast, M, Armitage, JO, Weisenburger, DD, Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group.Journal of Clinical Oncology, 1990. 8(7): p. 1163-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1694234>
76. Wang, J, Weiss, LM, Chang, KL, Slovak, ML, Gaal, K, Forman, SJ, et.al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy.Cancer, 2002. 94(5): p. 1522-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920510>
77. Juneja, SK, Wolf, MM, Cooper, IA, Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma.Journal of Clinical Pathology, 1990. 43(8): p. 630-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2401730>
78. Ebie, N, Loew, JM, Gregory, SA, Bilateral trephine bone marrow biopsy for staging non-Hodgkin's lymphoma—a second look.Hematologic Pathology, 1989. 3(1): p. 29-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2745358>

79. Campbell, J, Seymour, JF, Matthews, J, Wolf, M, Stone, J, Juneja, S, The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *European Journal of Haematology*, 2006. 76(6): p. 473-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16529599>
80. Muslimani, AA, Farag, HL, Francis, S, Spiro, TP, Chaudhry, AA, Chan, VC, et.al. The utility of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 2008. 31(5): p. 409-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838874>
81. Kandeel, AA, Hussein, M, Zidan, L, Younis, J, Edesa, W, Alsayed, Y, Diagnostic performance of 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/computerized tomography in identifying bone marrow infiltration in new patients with diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nuclear Medicine Communications*, 2020. 41(3): p. 269-79., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895758>
82. El Karak, F, Bou-Orm, IR, Ghosn, M, Kattan, J, Farhat, F, Ibrahim, T, et.al. PET/CT scanner and bone marrow biopsy in detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *PLOS One*, 2017. 12(1): p. e0170299., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099514>
83. El-Galaly, TC, Villa, D, Alzahrani, M, Hansen, JW, Sehn, LH, Wilson, D, et.al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *American Journal of Hematology*, 2015. 90(11): p. 1041-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26260224>
84. Cortés-Romera, M, Sabaté-Llobera, A, Mercadal-Vilchez, S, Climent-Esteller, F, Serrano-Maestro, A, Gámez-Cenzano, C, et.al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. *Clinical Nuclear Medicine*, 2014. 39(1): p. e46-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23640215>
85. Khan, AB, Barrington, SF, Mikhael, NG, Hunt, AA, Cameron, L, Morris, T, et.al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*, 2013. 122(1): p. 61-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660958>
86. Hong, J, Lee, Y, Park, Y, Kim, SG, Hwang, KH, Park, SH, et.al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Hematology*, 2012. 91(5): p. 687-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008868>
87. Ngeow, JYY, Quek, RHH, Ng, DCE, Hee, SW, Tao, M, Lim, LC, et.al. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Annals of Oncology*, 2009. 20(9): p. 1543-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474116>
88. Bain, BJ, Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *British Journal of Haematology*, 2003. 121(6): p. 949-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12786808>
89. Lidén, Y, Landgren, O, Arnér, S, Sjölund, KF, Johansson, E, Procedure-related pain among adult patients with hematologic malignancies. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2009. 53(3): p. 354-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243321>

90. Liang, JH, Sun, J, Wang, L, Fan, L, Chen, YY, Qu, XY, et.al. Prognostic significance of bone marrow infiltration detected by PET-CT in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma. *Oncotarget*, 2016. 7(14): p. 19072-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919239>
91. Jackson, AE, Smeltzer, JP, Habermann, TM, Jones, JM, Burnette, B, Ristow, K, et.al. The utility of restaging bone marrow biopsy in PET-negative patients with diffuse large B-cell lymphoma and baseline bone marrow involvement. *American Journal of Hematology*, 2014. 89(9): p. 865-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24823914>
92. Adams, HJ, de Klerk, JM, Fijnheer, R, Heggelman, BG, Dubois, SV, Nievelstein, RA, et.al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test? *Acta Oncologica*, 2015. 54(1): p. 67-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25263078>
93. Lim, ST, Tao, M, Cheung, YB, Rajan, S, Mann, B, Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? *Annals of Oncology*, 2005. 16(2): p. 215-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668272>
94. Ribrag, V, Vanel, D, Leboulleux, S, Lumbroso, J, Couanet, D, Bonniaud, G, et.al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *European Journal of Radiology*, 2008. 66(2): p. 325-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17651934>
95. Adams, HJ, Kwee, TC, Vermoolen, MA, de Keizer, B, de Klerk, JM, Adam, JA, et.al. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. *European Radiology*, 2013. 23(8): p. 2271-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23591618>
96. Asenbaum, U, Nolz, R, Karanikas, G, Furtner, J, Woitek, R, Staudenherz, A, et.al. Evaluation of [18F]-FDG-based hybrid imaging combinations for assessment of bone marrow involvement in lymphoma at initial staging. *Plos One*, 2016. 11(10): p. e0164118., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27723817>
97. Held, G, Murawski, N, Ziepert, M, Fleckenstein, J, Pöschel, V, Zwick, C, et.al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(11): p. 1112-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24493716>
98. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 1993. 329(14): p. 987-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141877>
99. Ziepert, M, Hasenclever, D, Kuhnt, E, Glass, B, Schmitz, N, Pfreundschuh, M, et.al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(14): p. 2373-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385988>
100. Schmitz, C, Hüttmann, A, Müller, SP, Hanoun, M, Boellaard, R, Brinkmann, M, et.al. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. *European Journal of Cancer*, 2020. 124: p. 25-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710995>
101. Lister, TA, Crowther, D, Sutcliffe, SB, Glatstein, E, Canellos, GP, Young, RC, et.al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease:

- Cotswolds meeting. *Journal of Clinical Oncology*, 1989. 7(11): p. 1630-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2809679>
102. Pfreundschuh, M, Ho, AD, Cavallin-Stahl, E, Wolf, M, Pettengell, R, Vasova, I, et.al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *The Lancet*, 2008. 9(5): p. 435-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18400558>
103. Pfreundschuh, M, Trümper, L, Osterborg, A, Pettengell, R, Trnety, M, Imrie, K, et.al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet*, 2006. 7(5): p. 379-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648042>
104. Advani, RH, Chen, H, Habermann, TM, Morrison, VA, Weller, EA, Fisher, RI, et.al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *British Journal of Haematology*, 2010. 151(2): p. 143-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20735398>
105. Miller, TP, The limits of limited stage lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(15): p. 2982-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15210737>
106. Zhou, Z, Sehn, LH, Rademaker, AW, Gordon, LI, Lacasce, AS, Crosby-Thompson, A, et.al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 2014. 123(6): p. 837-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264230>
107. Schmitz, N, Zeynalova, S, Nickelsen, M, Kansara, R, Villa, D, Sehn, LH, et.al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(26): p. 3150-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382100>
108. Peñalver, FJ, Sancho, JM, de la Fuente, A, Olave, MT, Martín, A, Panizo, C, et.al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*, 2017. 102(2): p. 235-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846613>
109. Parvez, A, Tau, N, Hussey, D, Maganti, M, Metser, U, 18 F-FDG PET/CT metabolic tumor parameters and radiomics features in aggressive non-Hodgkin's lymphoma as predictors of treatment outcome and survival. *Annals of Nuclear Medicine*, 2018. 32(6): p. 410-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754276>
110. Song, MK, Chung, JS, Shin, HJ, Lee, SM, Lee, SE, Lee, HS, et.al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Annals of Hematology*, 2012. 91(5): p. 697-703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071570>
111. Oh, MY, Oh, SB, Seoung, HG, Kim, JH, Kim, SM, Kim, TK, et.al. Clinical significance of standardized uptake value and maximum tumor diameter in patients with primary extranodal diffuse large B cell lymphoma. *The Korean Journal of Hematology*, 2012. 47(3): p. 207-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071476>

112. Sasanelli, M, Meignan, M, Haioun, C, Berriolo-Riedinger, A, Casasnovas, RO, Biggi, A, et.al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014. 41(11): p. 2017-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902639>
113. Ceriani, L, Gritti, G, Cascione, L, Piroso, MC, Polino, A, Ruberto, T, et.al. SAKK38/07 study: integration of baseline metabolic heterogeneity and metabolic tumor volume in DLBCL prognostic model. *Blood Advances*, 2020. 4(6): p. 1082-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196557>
114. Delaby, G, Hubaut, MA, Morschhauser, F, Besson, A, Huglo, D, Herbaux, C, et.al. Prognostic value of the metabolic bulk volume in patients with diffuse large B-cell lymphoma on baseline *Leukemia and Lymphoma*, 2020. 61(7): p. 1584-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32100597>
115. Song, MK, Chung, JS, Sung-Yong, O, Lee, GW, Kim, SG, Seol, YM, et.al. Clinical impact of bulky mass in the patient with primary extranodal diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP therapy. *Annals of Hematology*, 2010. 89(10): p. 985-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20428871>
116. Guo, B, Tan, X, Ke, Q, Cen, H, Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLOS One*, 2019. 14(1): p. e0210224., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625203>
117. Xie, M, Wu, K, Liu, Y, Jiang, Q, Xie, Y, Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants. *Medical Oncology*, 2015. 32(1): p. 446., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511321>
118. Gupta, N, Singh, N, To evaluate prognostic significance of metabolic-derived tumour volume at staging 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan and to compare it with standardized uptake value-based response evaluation on interim 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in patients of non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma). *Nuclear Medicine Communications*, 2020. 41(4): p. 395-404., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073552>
119. Toledano, MN, Desbordes, P, Banjar, A, Gardin, I, Vera, P, Ruminy, P, et.al. Combination of baseline FDG PET/CT total metabolic tumour volume and gene expression profile have a robust predictive value in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018. 45(5): p. 680-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344718>
120. Schmitz, N, Nickelsen, M, Ziepert, M, Haenel, M, Borchmann, P, Schmidt, C, et.al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *The Lancet*, 2012. 13(12): p. 1250-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168367>
121. Boellaard, R, Delgado-Bolton, R, Oyen, WJ, Giammarile, F, Tatsch, K, Eschner, W, et.al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2015. 42(2): p. 328-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452219>

122. Barrington, SF, Meignan, M, Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardizing measurement of metabolic tumor burden. *Journal of Nuclear Medicine*, 2019. 60(8): p. 1096-102., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954945>
123. Gormsen, LC, Vendelbo, MH, Pedersen, MA, Haraldsen, A, Hjorthaug, K, Bogsrud, TV, et.al. A comparative study of standardized quantitative and visual assessment for predicting tumor volume and outcome in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma staged with 18F-FDG PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019. 9(1): p. 36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054023>
124. Vercellino, L, Cottreau, AS, Casasnovas, O, Tilly, H, Feugier, P, Chartier, L, et.al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*, 2020. 135(16): p. 1396-405., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978225>
125. Cottreau, AS, Nioche, C, Dirand, AS, Clerc, J, Morschhauser, F, Casasnovas, O, et.al. 18 F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. *Journal of Nuclear Medicine*, 2020. 61(1): p. 40-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201248>
126. Aide, N, Fruchart, C, Nganoa, C, Gac, AC, Lasnon, C, Baseline 18 F-FDG PET radiomic features as predictors of 2-year event-free survival in diffuse large B cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *European Radiology*, 2020. 30(8): p. 4623-4632., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248365>
127. Zhang, YY, Song, L, Zhao, MX, Hu, K, A better prediction of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma by a prognostic model consisting of baseline TLG and %SUV. *Cancer Medicine*, 2019. 8(11): p. 5137-47., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31343111>
128. Decazes, P, Becker, S, Toledano, MN, Vera, P, Desbordes, P, Jardin, F, et.al. Tumor fragmentation estimated by volume surface ratio of tumors measured on 18F-FDG PET/CT is an independent prognostic factor of diffuse large B-cell lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018. 45(10): p. 1672-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705879>,
129. Ilyas, H, Mikhaeel, NG, Dunn, JT, Rahman, F, Møller, H, Smith, D, et.al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018. 45(7): p. 1142-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460024>
130. Xie, M, Zhai, W, Cheng, S, Zhang, H, Xie, Y, He, W, Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*, 2016. 21(2): p. 99-105., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183456>
131. Gallicchio, R, Mansueto, G, Simeon, V, Nardelli, A, Guariglia, R, Capacchione, D, et.al. F-18 FDG PET/CT quantization parameters as predictors of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European Journal of Haematology*, 2014. 92(5): p. 382-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428392>
132. Pfreundschuh, M, Müller, C, Zeynalova, S, Kuhnt, E, Wiesen, MH, Held, G, et.al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood*, 2014. 123(5): p. 640-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297867>

133. Müller, C, Murawski, N, Wiesen, MH, Held, G, Poeschel, V, Zeynalova, S, et.al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood*, 2012. 119(14): p. 3276-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22337718>
134. Habermann, TM, Wang, SS, Maurer, MJ, Morton, LM, Lynch, CF, Ansell, SM, et.al. Host immune gene polymorphisms in combination with clinical and demographic factors predict late survival in diffuse large B-cell lymphoma patients in the pre-rituximab era. *Blood*, 2008. 112(7): p. 2694-702., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18633131>
135. Charbonneau, B, Maurer, MJ, Fredericksen, ZS, Zent, CS, Link, BK, Novak, AJ, et.al. Germline variation in complement genes and event-free survival in follicular and diffuse large B-cell lymphoma. *American Journal of Hematology*, 2012. 87(9): p. 880-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718493>
136. Wagner, B, Dührsen, U, Hüttmann, A, Nüchel, H, Michita, RT, Rohn, H, et.al. Genetic variants of the NKG2C/HLA-E receptor-ligand axis are determinants of progression-free survival and therapy outcome in aggressive B-cell lymphoma. *Cancers*, 2020. 12(11):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33218185>
137. Bröcker-Preuß M, Becher-Boveleth N, Müller SP, Hüttmann A, Hanoun C, Grafe H, et.al. Impact of germline polymorphisms in genes regulating glucose uptake on positron emission tomography findings and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: results from the PETAL trial. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2021. Online ahead of print:, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708297>
138. Jaeger, U, Trneny, M, Melzer, H, Praxmarer, M, Nawarawong, W, Ben Yehuda, D, et.al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica*, 2015. 100(7): p. 955-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911553>
139. Ellis, PM, Butow, PN, Tattersall, MH, Dunn, SM, Houssami, N, Randomized clinical trials in oncology: understanding and attitudes predict willingness to participate. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. 19(15): p. 3554-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11481363>
140. DasMahapatra, P, Raja, P, Gilbert, J, Wicks, P, Clinical trials from the patient perspective: survey in an online patient community. *BMC Health Services Research*, 2017. 17(1): p. 166., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241758>
141. Engelbak Nielsen, Z, Eriksson, S, Schram Harsløf, LB, Petri, S, Helgesson, G, Mangset, M, et.al. Are cancer patients better off if they participate in clinical trials? A mixed methods study. *BMC Cancer*, 2020. 20(1): p. 401., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384883>
142. Peppercorn, JM, Weeks, JC, Cook, EF, Joffe, S, Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. *The Lancet*, 2004. 363(9405): p. 263-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14751698>
143. Vist, GE, Bryant, D, Somerville, L, Birmingham, T, Oxman, AD, Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008. p. MR000009., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677782>
144. Liu, L, Giusti, F, Schaapveld, M, Aleman, B, Lugtenburg, P, Meijnders, P, et.al. Survival differences between patients with Hodgkin lymphoma treated inside and outside clinical trials. A

- study based on the EORTC-Netherlands Cancer Registry linked data with 20 years of follow-up. *British Journal of Haematology*, 2017. 176(1): p. 65-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27766636>
145. Chen, CI, Skingley, P, Meyer, RM, A comparison of elderly patients with aggressive histology lymphoma who were entered or not entered on to a randomized phase II trial. *Leukemia and Lymphoma*, 2000. 38(3-4): p. 327-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10830739>
146. Maurer, MJ, Ghesquières, H, Link, BK, Jais, JP, Habermann, TM, Thompson, CA, et.al. Diagnosis-to-treatment interval is an important clinical factor in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma and has implication for bias in clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(16): p. 1603-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672223>
147. Olszewski, AJ, Ollila, T, Reagan, JL, Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas. *British Journal of Haematology*, 2018. 181(4): p. 495-504., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687879>
148. Alig, S, Macaulay, CW, Kurtz, DM, Dührsen, U, Hüttmann, A, Schmitz, C, et.al. Short diagnosis-to-treatment interval is associated with higher circulating tumor DNA levels in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. 39(23): p. 2605-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909455>
149. Blumenfeld, Z, von Wolff, M, GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Human Reproduction Update*, 2008. 14(6): p. 543-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18824495>
150. Meirou, D, Rabinovici, J, Katz, D, Or, R, Shufaro, Y, Ben-Yehuda, D, Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer*, 2006. 107(7): p. 1634-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16944540>
151. Dittrich, R, Kliesch, S, Schüring, A, Balcerak, M, Baston-Büst, DM, Beck, R, et.al. Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM - Recommendations and statements for girls and women. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2018. 78(6): p. 567-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962516>
152. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No.015/082, November 2017), 2017., <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html>
153. Morice, P, Thiam-Ba, R, Castaigne, D, Haie-Meder, C, Gerbaulet, A, Pautier, P, et.al. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Human Reproduction*, 1998. 13(3): p. 660-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9572430>
154. Ferrari, S, Persico, P, Di Puppo, F, Giardina, P, Ferrari, A, Laparoscopic lateral ovarian transposition: a fertility sparing procedure. *Minerva Ginecologica*, 2009. 61(5): p. 465-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19749679>
155. Shapira, M, Dolmans, MM, Silber, S, Meirou, D, Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertility and Sterility*, 2020. 114(2): p. 388-97., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605799>

156. Luyckx, V, Dolmans, MM, Vanacker, J, Legat, C, Fortuño Moya, C, Donnez, J, et.al. A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. *Fertility and Sterility*, 2014. 101(4): p. 1149-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462059>
157. Gellert, SE, Pors, SE, Kristensen, SG, Bay-Björn, AM, Ernst, E, Yding Andersen, C, Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2018. 35(4): p. 561-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497953>
158. Shapira, M, Raanani, H, Barshack, I, Amariglio, N, Derech-Haim, S, Marciano, MN, et.al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination. *Fertility and Sterility*, 2018. 109(1): p. 48-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198847>
159. Dolmans, MM, Luyckx, V, Donnez, J, Andersen, CY, Greve, T, Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertility and Sterility*, 2013. 99(6): p. 1514-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541406>
160. Donnez, J, Dolmans, MM, Fertility preservation in women. *The New England Journal of Medicine*, 2017. 377(17): p. 1657-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069558>
161. Cheng, YC, Takagi, M, Milbourne, A, Champlin, RE, Ueno, NT, Phase II study of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation in hematopoietic stem cell transplantation patients. *The Oncologist*, 2012. 17(2): p. 233-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282904>
162. Blumenfeld, Z, Patel, B, Leiba, R, Zuckerman, T, Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertility and Sterility*, 2012. 98(5): p. 1266-70.e1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935556>
163. von Wolff, M, Germeyer, A, Liebenthron, J, Korell, M, Nawroth, F, Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018. 297(1): p. 257-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181578>
164. Schüring, AN, Fehm, T, Behringer, K, Goeckenjan, M, Wimberger, P, Henes, M, et.al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018. 297(1): p. 241-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177593>
165. Salama, M, Anazodo, A, Woodruff, TK, Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: a multidisciplinary oncofertility approach. *Annals of Oncology*, 2019. 30(11): p. 1760-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418765>
166. Teh, WT, Stern, C, Chander, S, Hickey, M, The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *BioMed Research International*, 2014. 2014: p. 482968., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25165706>
167. Wallace, WH, Thomson, AB, Kelsey, TW, The radiosensitivity of the human oocyte. *Human Reproduction*, 2003. 18(1): p. 117-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525451>

168. Teinturier, C, Hartmann, O, Valteau-Couanet, D, Benhamou, E, Bougneres, PF, Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplantation*, 1998. 22(10): p. 989-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9849696>
169. Jadoul, P, Donnez, J, How does bone marrow transplantation affect ovarian function and fertility? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2012. 24(3): p. 164-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510853>
170. Grigg, AP, McLachlan, R, Zaja, J, Szer, J, Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplantation*, 2000. 26(10): p. 1089-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11108308>
171. Borgmann-Staudt, A, Rendtorff, R, Reinmuth, S, Hohmann, C, Keil, T, Schuster, FR, et.al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplantation*, 2012. 47(2): p. 271-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21478918>
172. Meirow, D, Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. *Leukemia and Lymphoma*, 1999. 33(1-2): p. 65-76., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10194122>
173. Elis, A, Tevet, A, Yerushalmi, R, Blickstein, D, Bairy, O, Dann, EJ, et.al. Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 2006. 47(4): p. 623-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16690520>
174. Lorusso, D, Ferrandina, G, Pagano, L, Gagliardi, ML, Scambia, G, Successful pregnancy in stage IE primary non-Hodgkin's lymphoma of uterine cervix treated with neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery. *Oncology*, 2007. 72(3-4): p. 261-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18185021>
175. Parva, M, Lamb, K, Savior, DC, Gilman, P, Belden, M, Full-term pregnancy and vaginal delivery after treatment for non-Hodgkin's lymphoma of the cervix and lower uterine segment: a case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2011. 33(6): p. 620-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846452>
176. Sanders, JE, Hawley, J, Levy, W, Gooley, T, Buckner, CD, Deeg, HJ, et.al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*, 1996. 87(7): p. 3045-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8639928>
177. von der Weid, NX, Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Supportive Care in Cancer*, 2008. 16(4): p. 339-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18196290>
178. Shiraishi, K, Matsuyama, H, Microdissection testicular sperm extraction and salvage hormonal treatment in patients with postchemotherapy azoospermia. *Urology*, 2014. 83(1): p. 100-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269225>
179. Kliesch, S, Schmidt, S, Wilborn, D, Aigner, C, Albrecht, W, Bedke, J, et.al. Management of germ cell tumours of the testes in adult patients: German clinical practice guideline, part II -

- Recommendations for the treatment of advanced, recurrent, and refractory disease and extragonadal and sex cord/stromal tumours and for the management of follow-up, toxicity, quality of life, palliative care, and supportive therapy. *Urologia Internationalis*, 2021. 105(3-4): p. 181-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486494>
180. Toth, B, Baston-Büst, DM, Behre, HM, Bielfeld, A, Bohlmann, M, Bühling, K, et.al. Diagnosis and treatment before assisted reproductive treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019) - Part 2, hemostaseology, andrology, genetics and history of malignant disease. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2019. 79(12): p. 1293-308., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875859>
181. Hsiao, W, Stahl, PJ, Osterberg, EC, Nejat, E, Palermo, GD, Rosenwaks, Z, et.al. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(12): p. 1607-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402606>
182. Corona, G, Minhas, S, Giwercman, A, Bettocchi, C, Dinkelman-Smit, M, Dohle, G, et.al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2019. 25(6): p. 733-57., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665451>
183. Levi-Setti, PE, Negri, L, Baggiani, A, Morengi, E, Albani, E, Dioguardi, CMC, et.al. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcome in cancer survivors with no available cryopreserved sperm. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2020. 37(4): p. 875-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981037>
184. Auger, J, Sermondade, N, Eustache, F, Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations. *Basic and Clinical Andrology*, 2016. 26: p. 3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26893905>
185. van der Kaaij, MA, van Echten-Arends, J, Heutte, N, Meijnders, P, Abeilard-Lemoisson, E, Spina, M, et.al. Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study. *Human Reproduction*, 2014. 29(3): p. 525-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345581>
186. Pallotti, F, Pelloni, M, Faja, F, Di Chiano, S, Di Rocco, A, Lenzi, A, et.al. Semen quality in non-Hodgkin lymphoma survivors: a monocentric retrospective study. *Human Reproduction*, 2021. 36(1): p. 16-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257989>
187. van der Kaaij, MA, van Echten-Arends, J, Simons, AH, Kluin-Nelemans, HC, Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology*, 2010. 28(4): p. 168-79., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20232475>
188. Servitzoglou, M, De Vathaire, F, Oberlin, O, Patte, C, Thomas-Teinturier, C, Dose-effect relationship of alkylating agents on testicular function in male survivors of childhood lymphoma. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2015. 32(8): p. 613-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561347>
189. Hallak, J, Mahran, AM, Agarwal, A, Characteristics of cryopreserved semen from men with lymphoma. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2000. 17(10): p. 591-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11209541>

190. Blumenauer V, Czeromin U, Fehr D, Fiedler K, Gnoth C, Krüssel JS, D-I-R Annual 2019J Reproduktionsmed Endokrinol, 2020. 15(5): p. 196-239.
191. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H, AU Guideline on Male Infertility. In EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019, 2020., <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>
192. Habermann, TM, Weller, EA, Morrison, VA, Gascoyne, RD, Cassileth, PA, Cohn, JB, et.al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(19): p. 3121-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754935>
193. Coiffier, B, Thieblemont, C, Van Den Neste, E, Lepeu, G, Plantier, I, Castaigne, S, et.al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood, 2010. 116(12): p. 2040-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20548096>
194. Fisher, RI, Gaynor, ER, Dahlberg, S, Oken, MM, Grogan, TM, Mize, EM, et.al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. The New England Journal of Medicine, 1993. 328(14): p. 1002-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680764>
195. Cunningham, D, Hawkes, EA, Jack, A, Qian, W, Smith, P, Mouncey, P, et.al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. The Lancet, 2013. 381(9880): p. 1817-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23615461>
196. Vitolo, U, Trněný, M, Belada, D, Burke, JM, Carella, AM, Chua, N, et.al. Obinutuzumab or Rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(31): p. 3529-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796588>
197. Wåsterlid, T, Bickler, JL, Brown, PN, Bøgsted, M, Enblad, G, Mészáros Jørgensen, J, et.al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. Annals of Oncology, 2018. 29(8): p. 1882-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29790897>
198. Oiwa, K, Fujita, K, Lee, S, Morishita, T, Tsukasaki, H, Negoro, E, et.al. Prognostic impact of six versus eight cycles of standard regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma: propensity score-matching analysis. ESMO Open, 2021. 6(4): p. 100210., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271313>
199. Boehme, V, Schmitz, N, Zeynalova, S, Loeffler, M, Pfreundschuh, M, CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood, 2009. 113(17): p. 3896-902., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144985>
200. Klanova, M, Sehn, LH, Bence-Bruckler, I, Cavallo, F, Jin, J, Martelli, M, et.al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. Blood, 2019. 133(9): p. 919-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617197>

201. Blasberg, RG, Patlak, C, Fenstermacher, JD, Intrathecal chemotherapy: brain tissue profiles after ventriculocisternal perfusion. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1975. 195(1): p. 73-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/810575>
202. Abramson, JS, Hellmann, M, Barnes, JA, Hammerman, P, Toomey, C, Takvorian, T, et.al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*, 2010. 116(18): p. 4283-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564149>
203. Puckrin, R, El Darsa, H, Ghosh, S, Peters, A, Owen, C, Stewart, D, Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *American Journal of Hematology*, 2021. 96(7): p. 764-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811794>
204. Ferreri, AJ, Bruno-Ventre, M, Donadoni, G, Ponzoni, M, Citterio, G, Foppoli, M, et.al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *British Journal of Haematology*, 2015. 168(5): p. 654-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312994>
205. Orellana-Noia, VM, Reed, D, McCook, AA, Sen, JM, Barlow, CM, Malecek, MK, et.al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*, 2021. 139(3): p. 413-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570876>
206. Ollila, TA, Kurt, H, Waroich, J, Vatkevich, J, Sturtevant, A, Patel, NR, et.al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2021. 137(8): p. 1120-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877514>
207. Schmitz, N, Frontzek, F, CNS prophylaxis in DLBCL: Time to say goodbye? *Blood*, 2022. 139(3): p. 315-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35050332>
208. Lewis, KL, Jakobsen, LH, Villa, D, Bobillo, S, Smedby KE, Savage, KJ, High-dose methotrexate is not associated with reduction in CNS relapse in patients with aggressive B-cell lymphoma: An international retrospective study of 2300 high-risk patients. *ASH Annual Meeting and Exposition*, 2021.
209. Frontzek, F, Ziepert, M, Nickelsen, M, Altmann, B, Glass, B, Haenel, M, et.al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 2021. 8(4): p. e267-77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667420>
210. Gang, AO, Strøm, C, Pedersen, M, d'Amore, F, Pedersen, LM, Bukh, A, et.al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Annals of Oncology*, 2012. 23(1): p. 147-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460380>
211. Tilly, H, Morschhauser, F, Sehn, LH, Friedberg, JW, Trněný, M, Sharman, JP, et.al. Polatuzumab Vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2021. 386(4): p. 351-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904799>
212. Wästerlid, T, Hartman, L, Székely, E, Jerkeman, M, Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Hematological Oncology*, 2017. 35(2): p. 151-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26369736>
213. Récher, C, Coiffier, B, Haioun, C, Molina, TJ, Fermé, C, Casasnovas, O, et.al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 2011. 378(9806): p. 1858-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118442>

214. Friedrichs, B, Nickelsen, M, Ziepert, M, Altmann, B, Haenel, M, Viardot, A, et.al. Doubling rituximab in high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma -results of the DENSE-R-MegaCHOEP trial.British Journal of Haematology, 2019. 184(5): p. 760-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520013>
215. Dornan, D, Bennett, F, Chen, Y, Dennis, M, Eaton, D, Elkins, K, et.al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma.Blood, 2009. 114(13): p. 2721-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633198>
216. Stiff, PJ, Unger, JM, Cook, JR, Constine, LS, Couban, S, Stewart, DA, et.al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.The New England Journal of Medicine, 2013. 369(18): p. 1681-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24171516>
217. Chiappella, A, Martelli, M, Angelucci, E, Brusamolino, E, Evangelista, A, Carella, AM, et.al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study.The Lancet, 2017. 18(8): p. 1076-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668386>
218. Cortelazzo, S, Tarella, C, Gianni, AM, Ladet, M, Barbui, AM, Rossi, A, et.al. Randomized trial comparing R-CHOP versus high-dose sequential chemotherapy in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphomasJournal of Clinical Oncology, 2016. 34(33): p. 4015-22., doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2980
219. Le Gouill, S, Milpied, NJ, Lamy, T, Delwail, V, Gressin, R, Guyota, D, et.al. First-line rituximab ® high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trialJournal of Clinical Oncology, 2011. 29(15 Suppl): p. 8003.
220. Dührsen, U, Müller, S, Hertenstein, B, Thomssen, H, Kotzerke, J, Mesters, R, et.al. Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): A multicenter, randomized phase III trial.Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(20): p. 2024-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750632>
221. Sehn, LH, Savage, KJ, Hoskins, P, Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with a negative PET scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviated chemoimmunotherapy alone.Blood, 2007. 110: p. 787.
222. Sehn, LH, Hary, ELG, Gill, KK, Phase 2 trial of interim PET scan-tailored therapy in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC).Blood, 2014. 124: p. 392.
223. Swinnen, LJ, Li, H, Quon, A, Gascoyne, R, Hong, F, Ranheim, EA, et.al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404).British Journal of Haematology, 2015. 170(1): p. 56-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823885>
224. Stewart, DA, Kloiber, R, Owen, C, Bahlis, NJ, Duggan, P, Mansoor, A, et.al. Results of a prospective phase II trial evaluating interim positron emission tomography-guided high dose therapy for poor prognosis diffuse large B-cell lymphoma.Leukemia and Lymphoma, 2014. 55(9): p. 2064-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188476>
225. Parda, E, Coronado, M, Martín, A, Grande, C, Marín-Niebla, A, Panizo, C, et.al. Intensification treatment based on early FDG-PET in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a phase II GELTAMO trial.British Journal of Haematology, 2014. 167(3): p. 327-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066542>

226. Kasamon, YL, Wahl, RL, Ziessman, HA, Blackford, AL, Goodman, SN, Fidyk, CA, et.al. Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed, aggressive non-Hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2009. 15(2): p. 242-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167684>
227. Casasnovas, RO, Ysebaert, L, Thieblemont, C, Bachy, E, Feugier, P, Delmer, A, et.al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood*, 2017. 130(11): p. 1315-1326., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701367>
228. Mikhaeel, NG, Cunningham, D, Counsell, N, McMillan, A, Radford, JA, Ardeschna, KM, et.al. FDG-PET/CT after two cycles of R-CHOP in DLBCL predicts complete remission but has limited value in identifying patients with poor outcome - final result of a UK National Cancer Research Institute prospective study. *British Journal of Haematology*, 2021. 192(3): p. 504-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621535>
229. Haioun, C, Mounier, N, Emile, JF, Ranta, D, Coiffier, B, Tilly, H, et.al. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Oncology*, 2009. 20(12): p. 1985-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567453>
230. Rekowski, J, Hüttmann, A, Schmitz, C, Müller, SP, Kurch, L, Kotzerke, J, et.al. Interim PET evaluation in diffuse large B-cell lymphoma using published recommendations: Comparison of the Deauville 5-Point Scale and the SUV. *Journal of Nuclear Medicine*, 2021. 62(1): p. 37-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385164>
231. Meignan, M, Gallamini, A, Meignan, M, Gallamini, A, Haioun, C, Report on the first international workshop on interim-PET-scan in lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 2009. 50(8): p. 1257-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19544140>
232. Lin, C, Itti, E, Haioun, C, Petegnief, Y, Luciani, A, Dupuis, J, et.al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 2007. 48(10): p. 1626-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873129>
233. Jacene, HA, Ishimori, T, Engles, JM, Leboulloux, S, Stearns, V, Wahl, RL, Effects of pegfilgrastim on normal biodistribution of 18F-FDG: preclinical and clinical studies. *Journal of Nuclear Medicine*, 2006. 47(6): p. 950-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741304>
234. Hüttmann, A, Müller, S, Jöckel, KH, Dührsen, U, Pitfalls of interim positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(27): p. e488-9; author reply e490-1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20644097>
235. Hanaoka, K, Hosono, M, Usami, K, Tatsumi, Y, Yamazoe, Y, Komeya, Y, et.al. Fluorodeoxyglucose uptake in the bone marrow after granulocyte colony-stimulating factor administration in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Nuclear Medicine Communications*, 2011. 32(8): p. 678-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499162>
236. Spaepen, K, Stroobants, S, Dupont, P, Vandenberghe, P, Thomas, J, de Groot, T, et.al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*, 2002. 13(9): p. 1356-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196360>

237. Mikhaeel, NG, Hutchings, M, Fields, PA, O'Doherty, MJ, Timothy, AR, FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*, 2005. 16(9): p. 1514-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15980161>
238. Kostakoglu, L, Goldsmith, SJ, Leonard, JP, Christos, P, Furman, RR, Atasever, T, et.al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*, 2006. 107(11): p. 2678-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17063502>
239. Pregno, P, Chiappella, A, Bellò, M, Botto, B, Ferrero, S, Franceschetti, S, et.al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*, 2012. 119(9): p. 2066-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234681>
240. Safar, V, Dupuis, J, Itti, E, Jardin, F, Fruchart, C, Bardet, S, et.al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(2): p. 184-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162590>
241. Freeman, CL, Savage, KJ, Villa, DR, Scott, DW, Srour, L, Gerrie, AS, et.al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, 2021. 137(7): p. 929-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871586>
242. Gómez León, N, Delgado-Bolton, RC, Del Campo Del Val, L, Cabezas, B, Arranz, R, García, M, et.al. Multicenter Comparison of Contrast-Enhanced FDG PET/CT and 64-Slice Multi-Detector-Row CT for Initial Staging and Response Evaluation at the End of Treatment in Patients With Lymphoma. *Clinical Nuclear Medicine*, 2017. 42(8): p. 595-602., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28604477>
243. Barrington, SF, Mikhaeel, NG, Kostakoglu, L, Meignan, M, Hutchings, M, Müller, SP, et.al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(27): p. 3048-58., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113771>
244. Juweid, ME, Stroobants, S, Hoekstra, OS, Mottaghy, FM, Dietlein, M, Guermazi, A, et.al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(5): p. 571-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242397>
245. Kostakoglu, L, Martelli, M, Sehn, LH, Belada, D, Carella, AM, Chua, N, et.al. End-of-treatment PET/CT predicts PFS and OS in DLBCL after first-line treatment: results from GOYA. *Blood Advances*, 2021. 5(5): p. 1283-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651099>
246. Bishton, MJ, Hughes, S, Richardson, F, James, E, Bessell, E, Sovani, V, et.al. Delineating outcomes of patients with diffuse large b cell lymphoma using the national comprehensive cancer network-international prognostic index and positron emission tomography-defined remission status; a population-based analysis. *British Journal of Haematology*, 2016. 172(2): p. 246-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26577576>
247. Kanemasa, Y, Shimoyama, T, Sasaki, Y, Tamura, M, Sawada, T, Omuro, Y, et.al. Analysis of prognostic value of complete response by PET-CT and further stratification by clinical and

- biological markers in DLBCL patients. *Medical Oncology*, 2017. 34(2): p. 29., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28083854>
248. Pfreundschuh, M, Christofyllakis, K, Altmann, B, Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35: p. 7506.
249. Pfreundschuh, M, Murawski, N, Christofyllakis, K, Excellent outcome of elderly patients with favourable-prognosis DLBCL treated with 4 cycles chop/chlip-14 plus 8 applications of rituximab and a pet-based intensification strategy that includes involved-site radiotherapy (IS-RT): results of the first 120 patients of the optimal>60 trial of the dshnhl *Blood*, 2017. 130:
250. Tao, R, Allen, PK, Rodriguez, A, Shihadeh, F, Pinnix, CC, Arzu, I, et.al. Benefit of consolidative radiation therapy for primary bone diffuse large B-cell lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015. 92(1): p. 122-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754633>
251. Reyes, F, Lepage, E, Ganem, G, Molina, TJ, Brice, P, Coiffier, B, et.al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2005. 352(12): p. 1197-205., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15788496>
252. Stephens, DM, Li, H, LeBlanc, ML, Puvvada, SD, Persky, D, Friedberg, JW, et.al. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-Cell lymphoma: Final and long-term analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(25): p. 2997-3004., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382104>
253. Bonnet, C, Fillet, G, Mounier, N, Ganem, G, Molina, TJ, Thiéblemont, C, et.al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(7): p. 787-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228021>
254. Horning, SJ, Weller, E, Kim, K, Earle, JD, O'Connell, MJ, Habermann, TM, et.al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(15): p. 3032-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15210738>
255. Bruno Ventre, M, Ferreri, AJ, Gospodarowicz, M, Govi, S, Messina, C, Porter, D, et.al. Clinical features, management, and prognosis of an international series of 161 patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma of the bone (the IELSG-14 study). *The Oncologist*, 2014. 19(3): p. 291-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24567283>
256. Ma, S, Zhang, Y, Li, Z, Yan, H, Xia, L, Shi, W, et.al. Role of radiation therapy differs between stages in primary bone large b-Cell lymphoma in rituximab era: A population-based analysis. *Frontiers in Oncology*, 2020. 10: p. 1157., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760674>
257. Held, G, Zeynalova, S, Murawski, N, Ziepert, M, Kempf, B, Viardot, A, et.al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(32): p. 4115-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062391>
258. Pfreundschuh, M, Murawski, N, Zimpert, M, Radiotherapy (RT) to bulky (B) and extralymphatic (E) disease in combination with 6xR-CHOP-14 or R-CHOP-21 in young good-prognosis DLBCL patients: Results of the 2x2 randomized UNFOLDER trial of the DSHNHL/GLA *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36: p. 7574.
259. Dabaja, BS, Vanderplas, AM, Crosby-Thompson, AL, Abel, GA, Czuczman, MS, Friedberg, JW, et.al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National

- Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer*, 2015. 121(7): p. 1032-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25492236>
260. Cassidy, RJ, Jegadeesh, N, Switchenko, J, Danish, H, Esiashvili, N, Flowers, CR, et.al. The role of radiotherapy for patients over age 60 with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leukemia and Lymphoma*, 2016. 57(8): p. 1876-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26759182>
261. Ramadan, KM, Shenkier, T, Sehn, LH, Gascoyne, RD, Connors, JM, A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Annals of Oncology*, 2007. 18(1): p. 129-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17018705>
262. Parikh, RR, Yahalom, J, Older patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma: the role of consolidation radiotherapy after chemoimmunotherapy. *Leukemia and Lymphoma*, 2017. 58(3): p. 614-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27685446>
263. Miller, TP, Dahlberg, S, Cassady, JR, Adelstein, DJ, Spier, CM, Grogan, TM, et.al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 1998. 339(1): p. 21-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9647875>
264. Messina, C, Ferreri, AJ, Govi, S, Bruno-Ventre, M, Gracia Medina, EA, Porter, D, et.al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international extranodal lymphoma study group (the IELSG 14 study). *British Journal of Haematology*, 2014. 164(6): p. 834-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24383942>
265. Kwon, J, Kim, IH, Kim, BH, Kim, TM, Heo, DS, Additional survival benefit of involved-lesion radiation therapy after R-CHOP chemotherapy in limited stage diffuse large B-cell lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015. 92(1): p. 91-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25721091>
266. Pfreundschuh, M, Kuhnt, E, Trümper, L, Osterborg, A, Trneny, M, Shepherd, L, et.al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *The Lancet*, 2011. 12(11): p. 1013-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940214>
267. Girinsky, T, Auperin, A, Ribrag, V, Elleuch, M, Ferme, C, Bonniaud, G, et.al. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2014. 89(5): p. 1047-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035208>
268. Lee, YK, Cook, G, Flower, MA, Rowbottom, C, Shahidi, M, Sharma, B, et.al. Addition of 18F-FDG-PET scans to radiotherapy planning of thoracic lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*, 2004. 73(3): p. 277-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15588871>
269. Mikhaeel, NG, Milgrom, SA, Terezakis, S, Berthelsen, AK, Hodgson, D, Eich, HT, et.al. The optimal use of imaging in radiation therapy for lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2019. 104(3): p. 501-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763664>

270. Terezakis, SA, Hunt, MA, Kowalski, A, McCann, P, Schmidlein, CR, Reiner, A, et.al. [18F]FDG-positron emission tomography coregistration with computed tomography scans for radiation treatment planning of lymphoma and hematologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2011. 81(3): p. 615-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933343>
271. Terezakis, SA, Schöder, H, Kowalski, A, McCann, P, Lim, R, Turlakov, A, et.al. A prospective study of 18FDG-PET with CT coregistration for radiation treatment planning of lymphomas and other hematologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2014. 89(2): p. 376-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726287>
272. Wirth, A, Mikhaeel, NG, Aleman, BMP, Pinnix, CC, Constine, LS, Ricardi, U, et.al. Involved site radiation therapy in adult lymphomas: an overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2020. 107(5): p. 909-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272184>
273. Kriz, J, Spickermann, M, Lehrich, P, Schmidberger, H, Reinartz, G, Eich, H, et.al. Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2015. 191(9): p. 717-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876905>
274. Paumier, A, Ghalibafian, M, Gilmore, J, Beaudre, A, Blanchard, P, el Nemr, M, et.al. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2012. 82(4): p. 1522-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705151>
275. Edvardsson, A, Kügele, M, Alkner, S, Enmark, M, Nilsson, J, Kristensen, I, et.al. Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy. *Acta Oncologica*, 2019. 58(1): p. 95-104., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280626>
276. Rechner, LA, Maraldo, MV, Vogelius, IR, Zhu, XR, Dabaja, BS, Brodin, NP, et.al. Life years lost attributable to late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma: The impact of proton therapy and/or deep inspiration breath hold. *Radiotherapy and Oncology*, 2017. 125(1): p. 41-7.
277. Aznar, MC, Maraldo, MV, Schut, DA, Lundemann, M, Brodin, NP, Vogelius, IR, et.al. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015. 92(1): p. 169-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754634>
278. Charpentier, AM, Conrad, T, Sykes, J, Ng, A, Zhou, R, Parent, A, et.al. Active breathing control for patients receiving mediastinal radiation therapy for lymphoma: Impact on normal tissue dose. *Practical Radiation Oncology*, 2014. 4(3): p. 174-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766684>
279. Everett, AS, Hoppe, BS, Louis, D, McDonald, AM, Morris, CG, Mendenhall, NP, et.al. Comparison of techniques for involved-site radiation therapy in patients with lower mediastinal lymphoma. *Practical Radiation Oncology*, 2019. 9(6): p. 426-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128302>

280. Starke, A, Bowden, J, Lynn, R, Hall, K, Hudson, K, Rato, A, et.al. Comparison of butterfly volumetric modulated arc therapy to full arc with or without deep inspiration breath hold for the treatment of mediastinal lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*, 2018. 129(3): p. 449-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245037>
281. Voong, KR, McSpadden, K, Pinnix, CC, Shihadeh, F, Reed, V, Salehpour, MR, et.al. Dosimetric advantages of a „butterfly“ technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin’s lymphoma. *Radiation Oncology*, 2014. 9: p. 94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24735767>
282. Petersen, PM, Aznar, MC, Berthelsen, AK, Loft, A, Schut, DA, Maraldo, M, et.al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncologica*, 2015. 54(1): p. 60-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25025999>
283. Besson, N, Pernin, V, Zefkili, S, Kirova, YM, Evolution of radiation techniques in the treatment of mediastinal lymphoma: from 3D conformal radiotherapy (3DCRT) to intensity-modulated RT (IMRT) using helical tomotherapy (HT): a single-centre experience and review of the literature. *The British Journal of Radiology*, 2016. 89(1059): p. 20150409., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26744079>
284. Cella, L, Liuzzi, R, Magliulo, M, Conson, M, Camera, L, Salvatore, M, et.al. Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin’s lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. *Radiation Oncology*, 2010. 5: p. 33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459790>
285. De Sanctis, V, Bolzan, C, D’Arienzo, M, Bracci, S, Fanelli, A, Cox, MC, et.al. Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: is it better than three dimensional conformal radiotherapy? *Radiation Oncology*, 2012. 7: p. 129., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22857015>
286. Filippi, AR, Ragona, R, Piva, C, Scafa, D, Fiandra, C, Fusella, M, et.al. Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015. 92(1): p. 161-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863763>
287. Girinsky, T, Pichenot, C, Beaudre, A, Ghalibafian, M, Lefkopoulos, D, Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin’s disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2006. 64(1): p. 218-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169675>
288. Hoppe, BS, Flampouri, S, Su, Z, Latif, N, Dang, NH, Lynch, J, et.al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2012. 84(2): p. 449-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386373>
289. Maraldo, MV, Brodin, NP, Aznar, MC, Vogelius, IR, Munck af Rosenschöld, P, Petersen, PM, et.al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*, 2013. 24(8): p. 2113-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619032>

290. Maraldo, MV, Brodin, NP, Aznar, MC, Vogelius, IR, Munck Af Rosenschöld, P, Petersen, PM, et.al. Doses to head and neck normal tissues for early stage Hodgkin lymphoma after involved node radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 2014. 110(3): p. 441-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188865>
291. Schneider, U, Sumila, M, Robotka, J, Weber, D, Gruber, G, Radiation-induced second malignancies after involved-node radiotherapy with deep-inspiration breath-hold technique for early stage Hodgkin Lymphoma: a dosimetric study. *Radiation Oncology*, 2014. 9: p. 58., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548307>
292. Weber, DC, Johanson, S, Peguret, N, Cozzi, L, Olsen, DR, Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2011. 81(2): p. 490-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800383>
293. Cella, L, Conson, M, Pressello, MC, Molinelli, S, Schneider, U, Donato, V, et.al. Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. *Radiation Oncology*, 2013. 8: p. 22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23360559>
294. Chera, BS, Rodriguez, C, Morris, CG, Louis, D, Yeung, D, Li, Z, et.al. Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2009. 75(4): p. 1173-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386423>
295. Antoni, D, Natarajan-Ame, S, Meyer, P, Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2013. 8: p. 112., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638873>
296. Pepper, NB, Oertel, M, Kittel, C, Kröger, KJ, Elsayad, K, Haverkamp, U, et.al. Impact of radiation techniques on lung toxicity in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2021. 197(1): p. 56-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945894>
297. Horn, S, Fournier-Bidoz, N, Pernin, V, Peurién, D, Vaillant, M, Dendale, R, et.al. Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy. *Cancer Radiotherapie*, 2016. 20(2): p. 98-103., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992750>
298. Baues, C, Marnitz, S, Engert, A, Baus, W, Jablonska, K, Fogliata, A, et.al. Proton versus photon deep inspiration breath hold technique in patients with hodgkin lymphoma and mediastinal radiation: A planning comparison of deep inspiration breath hold intensity modulation radiotherapy and intensity modulated proton therapy. *Radiation Oncology*, 2018. 13(1): p. 122., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970105>
299. Sachsman, S, Hoppe, BS, Mendenhall, NP, Holtzman, A, Li, Z, Slayton, W, et.al. Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. 56(7): p. 2019-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315071>
300. Dabaja, BS, Hoppe, BS, Plastaras, JP, Newhauser, W, Rosolova, K, Flampouri, S, et.al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology

- Group guidelines. *Blood*, 2018. 132(16): p. 1635-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108066>
301. König, L, Bougatf, N, Hörner-Rieber, J, Chaudhri, N, Mielke, T, Klüter, S, et.al. Consolidative mediastinal irradiation of malignant lymphoma using active scanning proton beams: clinical outcome and dosimetric comparison. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2019. 195(7): p. 677-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972453>
302. Li, J, Dabaja, B, Reed, V, Allen, PK, Cai, H, Amin, MV, et.al. Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2011. 81(1): p. 167-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643518>
303. Sachsman, S, Flampouri, S, Li, Z, Lynch, J, Mendenhall, NP, Hoppe, BS, Proton therapy in the management of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. 56(9): p. 2608-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669925>
304. Tapparra, K, Lester, SC, Harmsen, WS, Petersen, M, Funk, RK, Blanchard, MJ, et.al. Reducing heart dose with protons and cardiac substructure sparing for mediastinal lymphoma treatment. *International Journal of Particle Therapy*, 2020. 7(1): p. 1-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094130>
305. Toltz, A, Shin, N, Mitrou, E, Laude, C, Freeman, CR, Seuntjens, J, et.al. Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2015. 16(5): p. 167-78., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699298>
306. Illidge, T, Specht, L, Yahalom, J, Aleman, B, Berthelsen, AK, Constine, L, et.al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2014. 89(1): p. 49-58., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725689>
307. Lowry, L, Smith, P, Qian, W, Falk, S, Benstead, K, Illidge, T, et.al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology*, 2011. 100(1): p. 86-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664710>
308. Pfreundschuh, M, Schubert, J, Ziepert, M, Schmits, R, Mohren, M, Lengfelder, E, et.al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *The Lancet*, 2008. 9(2): p. 105-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226581>
309. Kelsey, CR, Broadwater, G, James, O, Chino, J, Diehl, L, Beaven, AW, et.al. Phase 2 Study of Dose-Reduced Consolidation Radiation Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2019. 105(1): p. 96-101., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858144>
310. Tubiana, M, Carde, P, Burgers, JM, Cosset, JM, Van Glabbeke, M, Somers, R, Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1986. 12(4): p. 503-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3516950>
311. Peyrade, F, Bologna, S, Delwail, V, Emile, JF, Pascal, L, Fermé, C, et.al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. *The Lancet*, 2017. 4(1): p. e46-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041583>

312. Lakshmaiah, KC, Asati, V, Babu K, G, D, L, Jacob, LA, M C, SB, et.al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European Journal of Haematology*, 2018. 100(6): p. 644-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569279>
313. Pfreundschuh, MG, Trümper, L, Ma, D, Österborg, A, Pettengell, R, Trneny, M, et.al. Randomized intergroup trial of first line treatment for patients <=60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab -early stopping after the first interim analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(no. 14_suppl): p. 6500.
314. Rozental, A, Gafter-Gvili, A, Vidal, L, Raanani, P, Gurion, R, The role of maintenance therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Hematological Oncology*, 2019. 37(1): p. 27-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216478>
315. Thieblemont, C, Tilly, H, Gomes da Silva, M, Casasnovas, RO, Fruchart, C, Morschhauser, F, et.al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line Rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *Journal of clinical Oncology*, 2017. 35(22): p. 2473-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426350>
316. Witzens-Harig, M, Benner, A, McClanahan, F, Klemmer, J, Brandt, J, Brants, E, et.al. Rituximab maintenance improves survival in male patients with diffuse large B-cell lymphoma. Results of the HD2002 prospective multicentre randomized phase III trial. *British Journal of Haematology*, 2015. 171(5): p. 710-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449739>
317. Witzig, TE, Tobinai, K, Rigacci, L, Ikeda, T, Vanazzi, A, Hino, M, et.al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Annals of Oncology*, 2018. 29(3): p. 707-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253068>
318. Crump, M, Leppä, S, Fayad, L, Lee, JJ, Di Rocco, A, Ogura, M, et.al. Randomized, double-blind, phase III trial of Enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(21): p. 2484-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217449>
319. Oberic, L, Peyrade, F, Puyade, M, Bonnet, C, Dartigues-Cuillères, P, Fabiani, B, et.al. Subcutaneous Rituximab-miniCHOP compared with subcutaneous Rituximab-miniCHOP plus Lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. 39(11): p. 1203-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444079>
320. Lichtman, SM, Boparai, MK, Anticancer drug therapy in the older cancer patient: pharmacology and polypharmacy. *Current Treatment Options in Oncology*, 2008. 9(2-3): p. 191-203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18663583>
321. Peyrade, F, Jardin, F, Thieblemont, C, Thyss, A, Emile, JF, Castaigne, S, et.al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet*, 2011. 12(5): p. 460-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482186>
322. Storti, S, Spina, M, Pesce, EA, Salvi, F, Merli, M, Ruffini, A, et.al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the *Haematologica*, 2018. 103(8): p. 1345-1350., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748444>

323. Weidmann, E, Neumann, A, Fauth, F, Atmaca, A, Al-Batran, SE, Pauligk, C, et.al. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Annals of Oncology*, 2011. 22(8): p. 1839-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21257672>
324. Thieblemont, C, Grosseuvre, A, Houot, R, Broussais-Guillaumont, F, Salles, G, Traullé, C, et.al. Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. *Annals of Oncology*, 2008. 19(4): p. 774-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065404>
325. Hatzl, S, Posch, F, Rezai, A, Gornicec, M, Beham-Schmid, C, Magnes, T, et.al. Vinorelbine as substitute for vincristine in patients with diffuse large B cell lymphoma and vincristine-induced neuropathy. *Supportive Care in Cancer*, 2021. 29(9): p. 5197-207., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625586>
326. Sawaki, A, Miyazaki, K, Yamaguchi, M, Takeuchi, T, Kobayashi, K, Imai, H, et.al. Genetic polymorphisms and vincristine-induced peripheral neuropathy in patients treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone therapy. *International Journal of Hematology*, 2020. 111(5): p. 686-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993939>
327. Windebank, AJ, Grisold, W, Chemotherapy-induced neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2008. 13(1): p. 27-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18346229>
328. Rummel, MJ, Niederle, N, Maschmeyer, G, Banat, GA, von Grünhagen, U, Losem, C, et.al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2013. 381(9873): p. 1203-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433739>
329. Moccia, AA, Schaff, K, Freeman, C, Hoskins, PJ, Klasa, RJ, Savage, KJ, et.al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Advances*, 2021. 5(5): p. 1483-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33683338>
330. Fridrik, MA, Jaeger, U, Petzer, A, Willenbacher, W, Keil, F, Lang, A, et.al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group (Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT)(NHL-14). *European Journal of Cancer*, 2016. 58: p. 112-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990931>
331. Mian, M, Wasle, I, Gamerith, G, Mondello, P, Melchardt, T, Jäger, T, et.al. R-CHOP versus R-COMP: are they really equally effective? *Clinical Oncology*, 2014. 26(10): p. 648-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929649>
332. Sancho, JM, Fernandez-Alvarez, R, Gual-Capllonch, F, Gonzalez-Garcia, E, Grande, C, Gutierrez, N, et.al. R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients 60 years: Results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group. *Cancer medicine*, 2021. 10(4): p. 1314-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492774>
333. Limat, S, Daguindau, E, Cahn, JY, Nerich, V, Brion, A, Perrin, S, et.al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's

- lymphoma. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014. 39(2): p. 168-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384030>
334. Rohlfig, S, Aurich, M, Schöning, T, Ho, AD, Witzens-Harig, M, Nonpegylated Liposomal Doxorubicin as a Component of R-CHOP Is an Effective and Safe Alternative to Conventional Doxorubicin in the Treatment of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Preexisting Cardiac Diseases. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2015. 15(8): p. 458-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899891>
335. Rigacci, L, Annibaldi, O, Kovalchuk, S, Bonifacio, E, Pregnolato, F, Angrilli, F, et.al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen (R-COMP) for the treatment of lymphoma patients with advanced age or cardiac comorbidity. *Hematological Oncology*, 2020. 38(4): p. 478-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542788>
336. Annibaldi, O, Chiodi, F, Cenfra, N, Sarlo, C, Mega, S, Cavallari, I, et.al. ‚Real Life‘ experience in a ‚difficult to treat‘ patient population of non-Hodgkin lymphomas using the R-COMP regimen. *Leukemia and Lymphoma*, 2016. 57(12): p. 2919-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063923>
337. Bojarczuk, K, Wienand, K, Ryan, JA, Chen, L, Villalobos-Ortiz, M, Mandato, E, et.al. Targeted inhibition of PI3Ka/d is synergistic with BCL-2 blockade in genetically defined subtypes of DLBCL. *Blood*, 2019. 133(1): p. 70-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322870>
338. Wright, GW, Huang, DW, Phelan, JD, Coulibaly, ZA, Roulland, S, Young, RM, et.al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell*, 2020. 37(4): p. 551-68.e14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289277>
339. Abramson, JS, The spectrum of double hit lymphomas. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2016. 30(6): p. 1239-49., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888878>
340. Abramson, JS, Hitting back at lymphoma: How do modern diagnostics identify high-risk diffuse large B-cell lymphoma subsets and alter treatment? *Cancer*, 2019. 125(18): p. 3111-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287161>
341. Davies, A, Double-hit lymphoma: So what? *Hematological Oncology*, 2019. 37 Suppl 1(Suppl 1): p. 19-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187528>
342. Swerdlow, SH, Campo, E, Pileri, SA, Harris, NL, Stein, H, Siebert, R, et.al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2375-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727>
343. Rosenwald, A, Sehn, LH, Maucort-Boulch, D, Prognostic significance of MYC single, double, triple hit and MYC-translocation partner status in diffuse large B-cell lymphoma - a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium (LLBC). *Blood*, 2018. 132(Suppl 1): p. 344.
344. Johnson, NA, Savage, KJ, Ludkovski, O, Ben-Neriah, S, Woods, R, Steidl, C, et.al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*, 2009. 114(11): p. 2273-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597184>
345. Le Gouill, S, Talmant, P, Touzeau, C, Moreau, A, Garand, R, Juge-Morineau, N, et.al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica*, 2007. 92(10): p. 1335-42., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024371>

346. Niitsu, N, Okamoto, M, Miura, I, Hirano, M, Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia*, 2009. 23(4): p. 777-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19151788>
347. Rosenwald, A, Bens, S, Advani, R, Barrans, S, Copie-Bergman, C, Elsensohn, MH, et.al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(35): p. 3359-68., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498031>
348. Snuderl, M, Kolman, OK, Chen, YB, Hsu, JJ, Ackerman, AM, Dal Cin, P, et.al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2010. 34(3): p. 327-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20118770>
349. Howlett, C, Snedecor, SJ, Landsburg, DJ, Svoboda, J, Chong, EA, Schuster, SJ, et.al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Haematology*, 2015. 170(4): p. 504-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25907897>
350. Landsburg, DJ, Falkiewicz, MK, Maly, J, Blum, KA, Howlett, C, Feldman, T, et.al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(20): p. 2260-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475457>
351. Petrich, AM, Gandhi, M, Jovanovic, B, Castillo, JJ, Rajguru, S, Yang, DT, et.al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*, 2014. 124(15): p. 2354-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25161267>
352. Barta, SK, Xue, X, Wang, D, Tamari, R, Lee, JY, Mounier, N, et.al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*, 2013. 122(19): p. 3251-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014242>
353. Bartlett, NL, Wilson, WH, Jung, SH, Hsi, ED, Maurer, MJ, Pederson, LD, et.al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(21): p. 1790-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939090>
354. Boué, F, Gabarre, J, Gisselbrecht, C, Reynes, J, Cheret, A, Bonnet, F, et.al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. 24(25): p. 4123-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896005>
355. Kaplan, LD, Lee, JY, Ambinder, RF, Sparano, JA, Cesarman, E, Chadburn, A, et.al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*, 2005. 106(5): p. 1538-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15914552>
356. Ribera, JM, Oriol, A, Morgades, M, González-Barca, E, Miralles, P, López-Guillermo, A, et.al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of

- a phase II trial. *British Journal of Haematology*, 2008. 140(4): p. 411-9.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18162120>
357. Schommers, P, Hentrich, M, Hoffmann, C, Gillor, D, Zoufaly, A, Jensen, B, et.al. Survival of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, and plasmablastic lymphoma in the German HIV Lymphoma Cohort. *British Journal of Haematology*, 2015. 168(6): p. 806-10.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403997>
358. Wyen, C, Jensen, B, Hentrich, M, Siehl, J, Sabranski, M, Esser, S, et.al. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS*, 2012. 26(4): p. 457-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22112600>
359. Barta, SK, Samuel, MS, Xue, X, Wang, D, Lee, JY, Mounier, N, et.al. Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*, 2015. 26(5): p. 958-66., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632071>
360. Bohlius, J, Schmidlin, K, Costagliola, D, Fätkenheuer, G, May, M, Caro-Murillo, AM, et.al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antiviral Therapy*, 2009. 14(8): p. 1065-74.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20032536>
361. Welz, T, Wyen, C, Hensel, M, Drug interactions in the treatment of malignancy in HIV-infected patients. *Oncology Research and Treatment*, 2017. 40(3): p. 120-7.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253501>
362. Armitage JO, Coiffier B, Dalla-Favera R, Harris NL, Mauch PM, *Non-Hodgkin Lymphomas* Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 2nd ed.:
363. Held, G, Thurner, L, Poeschel, V, Berdel, C, Ott, G, Schmidt, C, et.al. Role of radiotherapy and dose-densification of R-CHOP in primary mediastinal B-cell lymphoma: A subgroup analysis of the unfolded trial of the German Lymphoma Alliance EHA Library, 2020.
364. Jaffe, E, Harris, NL, Vardiman, J, Arber, D, Campo, E, *Hematopathology*, 2010. 1st Edition:
365. Armitage, JO, Weisenburger, DD, New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project Journal of Clinical Oncology*, 1998. 16(8): p. 2780-95.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704731>
366. van Besien, K, Kelta, M, Bahaguna, P, Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. 19(6): p. 1855-64.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251018>
367. Campo, E, Swerdlow, SH, Harris, NL, Pileri, S, Stein, H, Jaffe, ES, The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 2011. 117(19): p. 5019-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300984>
368. Cazals-Hatem, D, Lepage, E, Brice, P, Ferrant, A, d'Agay, MF, Baumelou, E, et.al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA („Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *The American Journal of Surgical Pathology*, 1996. 20(7): p. 877-88.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8669537>

369. Chapuy, B, Stewart, C, Dunford, AJ, Kim, J, Wienand, K, Kamburov, A, et.al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*, 2019. 134(26): p. 2369-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697821>
370. Dunleavy, K, Pittaluga, S, Maeda, LS, Advani, R, Chen, CC, Hessler, J, et.al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2013. 368(15): p. 1408-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574119>
371. Hamlin, PA, Portlock, CS, Straus, DJ, Noy, A, Singer, A, Horwitz, SM, et.al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *British Journal of Haematology*, 2005. 130(5): p. 691-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16115124>
372. Jacobson, JO, Aisenberg, AC, Lamarre, L, Willett, CG, Linggood, RM, Miketic, LM, et.al. Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer*, 1988. 62(9): p. 1893-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3167803>
373. Lees, C, Keane, C, Gandhi, MK, Gunawardana, J, Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *British Journal of Haematology*, 2019. 185(1): p. 25-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740662>
374. Rosenwald, A, Wright, G, Leroy, K, Yu, X, Gaulard, P, Gascoyne, RD, et.al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *The Journal of Experimental Medicine*, 2003. 198(6): p. 851-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12975453>
375. Savage, KJ, Al-Rajhi, N, Voss, N, Paltiel, C, Klasa, R, Gascoyne, RD, et.al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Annals of Oncology*, 2006. 17(1): p. 123-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236753>
376. Savage, KJ, Monti, S, Kutok, JL, Cattoretti, G, Neuberg, D, De Leval, L, et.al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003. 102(12): p. 3871-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12933571>
377. Laurent, C, Baron, M, Amara, N, Haioun, C, Dandoit, M, Maynadié, M, et.al. Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: Study of patients from the French Lymphopath Network. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(18): p. 2008-17., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459613>
378. Mottok, A, Hung, SS, Chavez, EA, Woolcock, B, Telenius, A, Chong, LC, et.al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 2019. 134(10): p. 802-813., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292115>
379. Yuan, J, Wright, G, Rosenwald, A, Steidl, C, Gascoyne, RD, Connors, JM, et.al. Identification of primary mediastinal large B-cell lymphoma at nonmediastinal sites by gene expression profiling. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2015. 39(10): p. 1322-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135560>

380. Sarkozy, C, Molina, T, Ghesquières, H, Michallet, AS, Dupuis, J, Damotte, D, et.al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica*, 2017. 102(1): p. 150-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27758822>
381. Traverse-Glehen, A, Pittaluga, S, Gaulard, P, Sorbara, L, Alonso, MA, Raffeld, M, et.al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2005. 29(11): p. 1411-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16224207>
382. Gleeson, M, Hawkes, EA, Cunningham, D, Chadwick, N, Counsell, N, Lawrie, A, et.al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) in the management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a subgroup analysis of the UK NCRI R-CHOP 14 versus 21 trial. *British Journal of Haematology*, 2016. 175(4): p. 668-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477167>
383. Rieger, M, Österborg, A, Pettengell, R, White, D, Gill, D, Walewski, J, et.al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Annals of Oncology*, 2011. 22(3): p. 664-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724576>
384. Pohlen, M, Gerth, HU, Liersch, R, Koschmieder, S, Mesters, RM, Kessler, T, et.al. Efficacy and toxicity of a rituximab and methotrexate based regimen (GMALL B-ALL/NHL 2002 protocol) in Burkitt's and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *American Journal of Hematology*, 2011. 86(12): p. E61-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21898532>
385. Cheson, BD, Horning, SJ, Coiffier, B, Shipp, MA, Fisher, RI, Connors, JM, et.al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 1999. 17(4): p. 1244., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561185>
386. Hayden, AR, Tonseth, P, Lee, DG, Villa, D, Gerrie, AS, Scott, DW, et.al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood*, 2020. 136(24): p. 2803-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603413>
387. Zinzani, PL, Martelli, M, Bertini, M, Gianni, AM, Devizzi, L, Federico, M, et.al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica*, 2002. 87(12): p. 1258-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495899>
388. Zinzani, PL, Stefoni, V, Finolezzi, E, Brusamolino, E, Cabras, MG, Chiappella, A, et.al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 2009. 9(5): p. 381-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858058>
389. Yahalom, J, Illidge, T, Specht, L, Hoppe, RT, Li, YX, Tsang, R, et.al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015. 92(1): p. 11-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863750>
390. Aoki, T, Shimada, K, Suzuki, R, Izutsu, K, Tomita, A, Maeda, Y, et.al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal

- large B-cell lymphoma. *Blood Cancer Journal*, 2015. 5: p. e372.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26636287>
391. Kuruvilla, J, Pintilie, M, Tsang, R, Nagy, T, Keating, A, Crump, M, Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 2008. 49(7): p. 1329-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18604722>
392. Pinnix, CC, Smith, GL, Milgrom, S, Osborne, EM, Reddy, JP, Akhtari, M, et.al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015. 92(1): p. 175-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863764>
393. Green, MR, Monti, S, Rodig, SJ, Juszczynski, P, Currie, T, O'Donnell, E, et.al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 2010. 116(17): p. 3268-77., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20628145>
394. Herrera, AF, Chen, L, Khajavian, S, Chase, M, Darrah, J, Maloney, D, et.al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable remission in patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2019. 25(12): p. 2383-7.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394277>
395. Kochenderfer, JN, Dudley, ME, Kassim, SH, Somerville, RP, Carpenter, RO, Stetler-Stevenson, M, et.al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(6): p. 540-9.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154820>
396. Kondo, E, Shimizu-Koresawa, R, Chihara, D, Mizuta, S, Izutsu, K, Ikegame, K, et.al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for primary mediastinal large B-cell lymphoma patients relapsing after high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation: data from the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation registry. *British Journal of Haematology*, 2019. 186(6): p. e219-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355916>
397. Neelapu, SS, Locke, FL, Bartlett, NL, Lekakis, LJ, Miklos, DB, Jacobson, CA, et.al. Axicabtagene CiloleuceL CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2017. 377(26): p. 2531-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797>
398. Zinzani, PL, Santoro, A, Gritti, G, Brice, P, Barr, PM, Kuruvilla, J, et.al. Nivolumab combined with Brentuximab Vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: Efficacy and safety from the phase II Checkmate 436 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(33): p. 3081-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398081>
399. Zinzani, PL, Ribrag, V, Moskowitz, CH, Michot, JM, Kuruvilla, J, Balakumaran, A, et.al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 2017. 130(3): p. 267-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490569>
400. Abramson, JS, Palomba, ML, Gordon, LI, Lunning, MA, Wang, M, Arnason, J, et.al. Lisocabtagene maraleuceL for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*, 2020. 396(10254): p. 839-52.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888407>

401. Evens, AM, Kanakry, JA, Sehn, LH, Kritharis, A, Feldman, T, Kroll, A, et.al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *American Journal of Hematology*, 2015. 90(9): p. 778-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044261>
402. García, JF, Mollejo, M, Fraga, M, Forteza, J, Muniesa, JA, Pérez-Guillermo, M, et.al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology*, 2005. 47(1): p. 101-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15982329>
403. Sarkozy, C, Chong, L, Takata, K, Chavez, EA, Miyata-Takata, T, Duns, G, et.al. Gene expression profiling of gray zone lymphoma. *Blood Advances*, 2020. 4(11): p. 2523-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32516416>
404. Sarkozy, C, Hung, SS, Chavez, EA, Duns, G, Takata, K, Chong, LC, et.al. Mutational landscape of gray zone lymphoma. *Blood*, 2021. 137(13): p. 1765-76., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961552>
405. Wilson, WH, Pittaluga, S, Nicolae, A, Camphausen, K, Shovlin, M, Steinberg, SM, et.al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood*, 2014. 124(10): p. 1563-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024303>
406. De Bruin, ML, Sparidans, J, van't Veer, MB, Noordijk, EM, Louwman, MW, Zijlstra, JM, et.al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(26): p. 4239-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667275>
407. Hancock, SL, Tucker, MA, Hoppe, RT, Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 1993. 85(1): p. 25-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8416252>
408. Henderson, TO, Amsterdam, A, Bhatia, S, Hudson, MM, Meadows, AT, Neglia, JP, et.al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Annals of Internal Medicine*, 2010. 152(7): p. 444-55; W144-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368650>
409. Howell, SJ, Searle, C, Goode, V, Gardener, T, Linton, K, Cowan, RA, et.al. The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. *British Journal of Cancer*, 2009. 101(4): p. 582-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19672261>
410. Lee, L, Pintilie, M, Hodgson, DC, Goss, PE, Crump, M, Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*, 2008. 19(1): p. 62-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878177>
411. Ng, AK, Bernardo, MV, Weller, E, Backstrand, K, Silver, B, Marcus, KC, et.al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*, 2002. 100(6): p. 1989-96., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12200357>
412. Schaapveld, M, Aleman, BM, van Eggermond, AM, Janus, CP, Krol, AD, van der Maazen, RW, et.al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *The New*

- England Journal of Medicine, 2015. 373(26): p. 2499-511.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699166>
413. Schellong, G, Riepenhausen, M, Ehlert, K, Brämswig, J, Dörffel, W, Schmutzler, RK, et.al. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence—an observational study with up to 33-year follow-up. *Deutsches Arzteblatt International*, 2014. 111(1-2): p. 3-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24565270>
414. Swerdlow, AJ, Cooke, R, Bates, A, Cunningham, D, Falk, SJ, Gilson, D, et.al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(22): p. 2745-52.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22734026>
415. Travis, LB, Hill, DA, Dores, GM, Gospodarowicz, M, van Leeuwen, FE, Holowaty, E, et.al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Journal of the American Medical Association*, 2003. 290(4): p. 465-75.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876089>
416. Freeman, C, Berg, JW, Cutler, SJ, Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*, 1972. 29(1): p. 252-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5007387>
417. Møller, MB, Pedersen, NT, Christensen, BE, Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *British Journal of Haematology*, 2004. 124(2): p. 151-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687024>
418. Otter, R, Gerrits, WB, vd Sandt, MM, Hermans, J, Willemze, R, Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1989. 25(8): p. 1203-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2767109>
419. Cheah, CY, Wirth, A, Seymour, JF, Primary testicular lymphoma. *Blood*, 2014. 123(4): p. 486-93.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282217>
420. Li, D, Xie, P, Mi, C, Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. *Pathology, Research and Practice*, 2010. 206(9): p. 611-5.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627604>
421. Booman, M, Douwes, J, Glas, AM, de Jong, D, Schuurin, E, Kluin, PM, Primary testicular diffuse large B-cell lymphomas have activated B-cell-like subtype characteristics. *The Journal of Pathology*, 2006. 210(2): p. 163-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16823896>
422. Go, RS, Gundrum, JD, Uncertainty and discordance in the staging and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with isolated bilateral testicular involvement. *American Journal of Hematology*, 2009. 84(11): p. 762-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19856427>
423. Fonseca, R, Habermann, TM, Colgan, JP, O'Neill, BP, White, WL, Witzig, TE, et.al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer*, 2000. 88(1): p. 154-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618618>
424. Kridel, R, Telio, D, Villa, D, Sehn, LH, Gerrie, AS, Shenkier, T, et.al. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. *British Journal of Haematology*, 2017. 176(2): p. 210-21.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27739058>

425. Seymour, JF, Solomon, B, Wolf, MM, Januszczewicz, EH, Wirth, A, Prince, HM, Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clinical Lymphoma*, 2001. 2(2): p. 109-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11707851>
426. Takahashi, H, Tomita, N, Yokoyama, M, Tsunoda, S, Yano, T, Murayama, K, et.al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer*, 2012. 118(17): p. 4166-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213346>
427. Tondini, C, Ferreri, AJ, Siracusano, L, Valagussa, P, Giardini, R, Rampinelli, I, et.al. Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *Journal of Clinical Oncology*, 1999. 17(9): p. 2854-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561362>
428. Visco, C, Medeiros, LJ, Mesina, OM, Rodriguez, MA, Hagemester, FB, McLaughlin, P, et.al. Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? *Clinical Lymphoma*, 2001. 2(1): p. 40-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11707869>
429. Zucca, E, Conconi, A, Mughal, TI, Sarris, AH, Seymour, JF, Vitolo, U, et.al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. 21(1): p. 20-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12506165>
430. Avilés, A, Neri, N, Huerta-Guzmán, J, Pérez, F, Fernández, R, Testicular lymphoma: organ-specific treatment did not improve outcome. *Oncology*, 2004. 67(3-4): p. 211-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15557780>
431. Linassier, C, Desablens, B, Lefrancq, T, Le Prise, PY, Harousseau, JL, Jacob, C, et.al. Stage I-IIe primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: results of a prospective trial by the GOELAMS Study Group. *Clinical Lymphoma*, 2002. 3(3): p. 167-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12521394>
432. Park, BB, Kim, JG, Sohn, SK, Kang, HJ, Lee, SS, Eom, HS, et.al. Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. *American Journal of Hematology*, 2007. 82(9): p. 840-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563078>
433. Vitolo, U, Chiappella, A, Ferreri, AJ, Martelli, M, Baldi, I, Balzarotti, M, et.al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(20): p. 2766-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646602>
434. Orellana-Noia VM, Reed DR, Sen JM, Barlow C, Malecek MK, Kahl BS, et.al. CNS prophylaxis during front-line therapy in aggressive non-Hodgkin lymphomas: Real-world outcomes and practice patterns from 19 US academic institutions. *Blood*, 2020. 136(Supplement): p. 27-8., <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134798>
435. Eyre, TA, Djebbari, F, Kirkwood, AA, Collins, GP, Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*, 2020. 105(7): p. 1914-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488560>
436. Bobillo, S, Joffe, E, Sermer, D, Mondello, P, Ghione, P, Caron, PC, et.al. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer Journal*, 2021. 11(6): p. 113., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135307>

437. Zouhair, A, Weber, D, Belkacémi, Y, Ketterer, N, Dietrich, PY, Villà, S, et.al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter Rare Cancer Network study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2002. 52(3): p. 652-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11849786>
438. Koch, P, del Valle, F, Berdel, WE, Willich, NA, Reers, B, Hiddemann, W, et.al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. 19(18): p. 3861-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11559724>
439. Lewin, KJ, Ranchod, M, Dorfman, RF, Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer*, 1978. 42(2): p. 693-707., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/354774>
440. Musshoff, K, Schmidt-Vollmer, H, Proceedings: Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. *Zeitschrift für Krebsforschung und klinische Onkologie*, 1975. 83(4): p. 323-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/125960>
441. Radaszkiewicz, T, Dragosics, B, Bauer, P, Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology*, 1992. 102(5): p. 1628-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1568573>
442. Avilés, A, Nambo, MJ, Neri, N, Huerta-Guzmán, J, Cuadra, I, Alvarado, I, et.al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Annals of Surgery*, 2004. 240(1): p. 44-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15213617>
443. Brands, F, Mönig, SP, Raab, M, Treatment and prognosis of gastric lymphoma. *The European Journal of Surgery*, 1997. 163(11): p. 803-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9414040>
444. de Jong, D, Aleman, BM, Taal, BG, Boot, H, Controversies and consensus in the diagnosis, work-up and treatment of gastric lymphoma: an international survey. *Annals of Oncology*, 1999. 10(3): p. 275-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10355570>
445. Koch, P, del Valle, F, Berdel, WE, Willich, NA, Reers, B, Hiddemann, W, et.al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. 19(18): p. 3874-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11559725>
446. Koch, P, Probst, A, Berdel, WE, Willich, NA, Reinartz, G, Brockmann, J, et.al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(28): p. 7050-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129843>
447. Chan, JK, Ng, CS, Isaacson, PG, Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *The American Journal of Pathology*, 1990. 136(5): p. 1153-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2349966>
448. Couto, ME, Oliveira, I, Domingues, N, Viterbo, L, Martins, Â, Moreira, I, et.al. Gastric diffuse large B-cell lymphoma: A single-center 9-year experience. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*, 2021. 37(3): p. 1-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33424149>

449. Kang, HJ, Lee, HH, Jung, SE, Park, KS, O, JH, Jeon, YW, et.al. Pattern of failure and optimal treatment strategy for primary gastric diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. PLOS One, 2020. 15(9): p. e0238807., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960887>
450. Tanaka, T, Shimada, K, Yamamoto, K, Hirooka, Y, Niwa, Y, Sugiura, I, et.al. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan. Annals of Hematology, 2012. 91(3): p. 383-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21822617>
451. Ferreri, AJ, Govi, S, Raderer, M, Mulè, A, Andriani, A, Caracciolo, D, et.al. Helicobacter pylori eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. Blood, 2012. 120(18): p. 3858-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118214>
452. Morgner, A, Miehke, S, Fischbach, W, Schmitt, W, Müller-Hermelink, H, Greiner, A, et.al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection. Journal of Clinical Oncology, 2001. 19(7): p. 2041-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11283137>
453. Park, HS, Kim, YJ, Yang, WI, Suh, CO, Lee, YC, Treatment outcome of localized Helicobacter pylori-negative low-grade gastric MALT lymphoma. World Journal of Gastroenterology, 2010. 16(17): p. 2158-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20440857>
454. Messina, C, Christie, D, Zucca, E, Gospodarowicz, M, Ferreri, AJ, Primary and secondary bone lymphomas. Cancer Treatment Reviews, 2015. 41(3): p. 235-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25698636>
455. Beal, K, Allen, L, Yahalom, J, Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. Cancer, 2006. 106(12): p. 2652-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16700039>
456. Govi, S, Christie, D, Messina, C, Bruno Ventre, M, Gracia Medina, EA, Porter, D, et.al. The clinical features, management and prognostic effects of pathological fractures in a multicenter series of 373 patients with diffuse large B-cell lymphoma of the bone. Annals of Oncology, 2014. 25(1): p. 176-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24287938>
457. Jennings, WC, Baker, RS, Murray, SS, Howard, CA, Parker, DE, Peabody, LF, et.al. Primary breast lymphoma: the role of mastectomy and the importance of lymph node status. Annals of Surgery, 2007. 245(5): p. 784-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17457172>
458. Radkani, P, Joshi, D, Paramo, JC, Mesko, TW, Primary breast lymphoma: 30 years of experience with diagnosis and treatment at a single medical center. Journal of the American Medical Association, 2014. 149(1): p. 91-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257833>
459. Ryan, G, Martinelli, G, Kuper-Hommel, M, Tsang, R, Pruneri, G, Yuen, K, et.al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. Annals of Oncology, 2008. 19(2): p. 233-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932394>

460. Avilés, A, Castañeda, C, Neri, N, Cleto, S, Nambo, MJ, Rituximab and dose dense chemotherapy in primary breast lymphoma. *Haematologica*, 2007. 92(8): p. 1147-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17650450>
461. Hosein, PJ, Maragulia, JC, Salzberg, MP, Press, OW, Habermann, TM, Vose, JM, et.al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *British Journal of Haematology*, 2014. 165(3): p. 358-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467658>
462. Jeanneret-Sozzi, W, Taghian, A, Epelbaum, R, Poortmans, P, Zwahlen, D, Amsler, B, et.al. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. A multicentre Rare Cancer Network study. *BMC Cancer*, 2008. 8: p. 86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380889>
463. Yhim, HY, Kang, HJ, Choi, YH, Kim, SJ, Kim, WS, Chae, YS, et.al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse large B cell lymphoma; Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *BMC Cancer*, 2010. 10: p. 321., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20569446>
464. Puckrin, R, El Darsa, H, Ghosh, S, Peters, A, Stewart, DA, Lack of effectiveness of intravenous high-dose Methotrexate for prevention of CNS relapse in patients with high-risk DLCL: A retrospective analysis from Alberta, Canada. *Blood*, 2020. 136: p. 26-7.
465. Yhim, HY, Yoon, DH, Kim, SJ, Yang, DH, Eom, HS, Kim, KH, et.al. First-line treatment for primary breast diffuse large B-cell lymphoma using immunochemotherapy and central nervous system prophylaxis: A multicenter phase 2 trial. *Cancers*, 2020. 12(8):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781541>
466. Yhim, HY, Kim, JS, Kang, HJ, Kim, SJ, Kim, WS, Choi, CW, et.al. Matched-pair analysis comparing the outcomes of primary breast and nodal diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab plus chemotherapy. *International Journal of Cancer*, 2012. 131(1): p. 235-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21823120>
467. Atiq, N, Kibbelaar, RE, de Vries, F, Hoogendoorn, M, An 88-year-old woman with an ulcerous tumour on the leg. Primary cutaneous diffuse large-B-cell lymphoma, leg type. *The Netherlands Journal of Medicine*, 2016. 74(2): p. 93-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951356>
468. Dongre, A, Kar, S, Gondse, S, Gangane, N, Mehra, BK, Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2011. 77(2): p. 212-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21393962>
469. Hembury, TA, Lee, B, Gascoyne, RD, Macpherson, N, Yang, B, House, N, et.al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *American Journal of Clinical Pathology*, 2002. 117(4): p. 574-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11939732>
470. Massone, C, Fink-Puches, R, Wolf, I, Zalaudek, I, Cerroni, L, Atypical clinicopathologic presentation of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015. 72(6): p. 1016-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824272>
471. Paulli, M, Lucioni, M, Maffi, A, Croci, GA, Nicola, M, Berti, E, Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PCDLBCL), leg-type and other: an update on morphology and treatment. *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia*, 2012. 147(6): p. 589-602., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149705>

472. Salem, AB, Nfoussi, H, Kchir, N, Ureteral spread of a primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Indian Journal of Urology*, 2014. 30(2): p. 222-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24744525>
473. Willemze, R, Cerroni, L, Kempf, W, Berti, E, Facchetti, F, Swerdlow, SH, et.al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019. 133(16): p. 1703-14., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635287>
474. Swerdlow, SC, Harris, NL, Jaffe, ES, Pileri, SA, Stein, H, Thiele, J, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues World Health Organization, 2017. Revised 4th edition:
475. Delecluse, HJ, Anagnostopoulos, I, Dallenbach, F, Hummel, M, Marafioti, T, Schneider, U, et.al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*, 1997. 89(4): p. 1413-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9028965>
476. Loghavi, S, Alayed, K, Aladily, TN, Zuo, Z, Ng, SB, Tang, G, et.al. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. *Journal of Hematology and Oncology*, 2015. 8: p. 65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055271>
477. Valera, A, Balagué, O, Colomo, L, Martínez, A, Delabie, J, Taddesse-Heath, L, et.al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2010. 34(11): p. 1686-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962620>
478. Morscio, J, Dierickx, D, Nijs, J, Verhoef, G, Bittoun, E, Vanoeteren, X, et.al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2014. 38(7): p. 875-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24832164>
479. Castillo, JJ, Bibas, M, Miranda, RN, The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*, 2015. 125(15): p. 2323-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636338>
480. Liu, Z, Filip, I, Gomez, K, Engelbrecht, D, Meer, S, Lalloo, PN, et.al. Genomic characterization of HIV-associated plasmablastic lymphoma identifies pervasive mutations in the JAK-STAT pathway. *Blood Cancer Discovery*, 2020. 1(1): p. 112-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33225311>
481. Castillo, JJ, Furman, M, Beltrán, BE, Bibas, M, Bower, M, Chen, W, et.al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*, 2012. 118(21): p. 5270-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510767>
482. Tchernonog, E, Faurie, P, Coppo, P, Monjanel, H, Bonnet, A, Algarte Génin, M, et.al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. *Annals of Oncology*, 2017. 28(4): p. 843-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031174>
483. Frontzek, F, Staiger, AM, Zapukhlyak, M, Xu, W, Bonzheim, I, Borgmann, V, et.al. Molecular and functional profiling identifies therapeutically targetable vulnerabilities in plasmablastic

- lymphoma. *Nature Communications*, 2021. 12(1): p. 5183., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465776>
484. Patel, K, Oki, Y, Qazilbash, M, Muzzafar, T, Weber, DM, Fowler, N, et.al. Plasmablastic Lymphoma: 28 Patient Single Institution Experience - ASH 2013 Blood, 2013. 2013:
485. Teruya-Feldstein, J, Chiao, E, Filippa, DA, Lin, O, Comenzo, R, Coleman, M, et.al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogenous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Annals of Oncology*, 2004. 15(11): p. 1673-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520070>
486. Castillo, JJ, Winer, ES, Stachurski, D, Perez, K, Jabbour, M, Milani, C, et.al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic Lymphoma. *The Oncologist*, 2010. 15(3): p. 293-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167839>
487. Liu, JJ, Zhang, L, Ayala, E, Field, T, Ochoa-Bayona, JL, Perez, L, et.al. Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: a single institutional experience and literature review. *Leukemia Research*, 2011. 35(12): p. 1571-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21752466>
488. Cattaneo, C, Re, A, Ungari, M, Peli, A, Casari, S, Castelnuovo, F, et.al. Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. 56(1): p. 267-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24712980>
489. Cattaneo, C, Finel, H, McQuaker, G, Vandenberghe, E, Rossi, G, Dreger, P, Autologous hematopoietic stem cell transplantation for plasmablastic lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015. 21(6): p. 1146-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25783635>
490. Castillo, JJ, Reagan, JL, Sikov, WM, Winer, ES, Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2015. 169(3): p. 352-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25612847>
491. Dittus, C, Grover, N, Ellsworth, S, Tan, X, Park, SI, Bortezomib in combination with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) induces long-term survival in patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis. *Leukemia and Lymphoma*, 2018. 59(9): p. 2121-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303024>
492. Federico, M, Caballero Barrigón, MD, Marcheselli, L, Tarantino, V, Manni, M, Sarkozy, C, et.al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *The Lancet*, 2018. 5(8): p. e359-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078408>
493. Link, BK, Maurer, MJ, Nowakowski, GS, Ansell, SM, Macon, WR, Syrbu, SI, et.al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(26): p. 3272-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897955>
494. Montoto, S, Davies, AJ, Matthews, J, Calaminici, M, Norton, AJ, Amess, J, et.al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(17): p. 2426-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485708>

495. Sarkozy, C, Trneny, M, Xerri, L, Wickham, N, Feugier, P, Leppa, S, et.al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(22): p. 2575-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27298402>
496. Wagner-Johnston, ND, Link, BK, Byrtek, M, Dawson, KL, Hainsworth, J, Flowers, CR, et.al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*, 2015. 126(7): p. 851-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26105149>
497. Wahlin, BE, Yri, OE, Kimby, E, Holte, H, Delabie, J, Smeland, EB, et.al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *British Journal of Haematology*, 2012. 156(2): p. 225-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22126847>
498. Al-Tourah, AJ, Gill, KK, Chhanabhai, M, Hoskins, PJ, Klasa, RJ, Savage, KJ, et.al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(32): p. 5165-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838711>
499. Horn, H, Schmelter, C, Leich, E, Salaverria, I, Katzenberger, T, Ott, MM, et.al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*, 2011. 96(9): p. 1327-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21659362>
500. Klapper, W, Hoster, E, Rölver, L, Schrader, C, Janssen, D, Tiemann, M, et.al. Tumor sclerosis but not cell proliferation or malignancy grade is a prognostic marker in advanced-stage follicular lymphoma: the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(22): p. 3330-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664481>
501. Koch, K, Hoster, E, Ziepert, M, Unterhalt, M, Ott, G, Rosenwald, A, et.al. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Annals of Oncology*, 2016. 27(7): p. 1323-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117536>
502. Leich, E, Hoster, E, Wartenberg, M, Unterhalt, M, Siebert, R, Koch, K, et.al. Similar clinical features in follicular lymphomas with and without breaks in the BCL2 locus. *Leukemia*, 2016. 30(4): p. 854-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621338>
503. Gleeson, M, Hawkes, EA, Peckitt, C, Wotherspoon, A, Attygalle, A, Sharma, B, et.al. Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era: the Royal Marsden experience 2003-2013. *Leukemia and Lymphoma*, 2017. 58(8): p. 1805-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931133>
504. Lerch, K, Meyer, AH, Stroux, A, Hirt, C, Keller, U, Viardot, A, et.al. Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma: a retrospective multicentre analysis. *Annals of Hematology*, 2015. 94(6): p. 981-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645656>
505. Ferreri, AJ, Cwynarski, K, Pulczynski, E, Ponzoni, M, Deckert, M, Politi, LS, et.al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *The Lancet*, 2016. 3(5): p. e217-27., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132696>

506. Ferreri, AJM, Doorduijn, JK, Re, A, Cabras, MG, Smith, J, Ilariucci, F, et.al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet*, 2021. 8(2): p. e110-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513372>
507. Korfel, A, Elter, T, Thiel, E, Hänel, M, Möhle, R, Schroers, R, et.al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica*, 2013. 98(3): p. 364-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242601>
508. Mead, GM, Bleehen, NM, Gregor, A, Bullimore, J, Shirley, D, Rampling, RP, et.al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer*, 2000. 89(6): p. 1359-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11002232>
509. Damaj, G, Ivanoff, S, Coso, D, Ysaebert, L, Choquet, S, Houillier, C, et.al. Concomitant systemic and central nervous system non-Hodgkin lymphoma: the role of consolidation in terms of high dose therapy and autologous stem cell transplantation. A 60-case retrospective study from LYSA and the LOC network. *Haematologica*, 2015. 100(9): p. 1199-206., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185174>
510. Ferreri, AJM, Cwynarski, K, Pulczynski, E, Fox, CP, Schorb, E, La Rosée, P, et.al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *The Lancet*, 2017. 4(11): p. e510-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054815>
511. Perry, C, Ben Barouch, S, Goldschmidt, N, Sarid, N, Herishanu, Y, Shvidel, L, et.al. Characteristics, management and outcome of DLBCL patients, presenting with simultaneous systemic and CNS disease at diagnosis: A retrospective multicenter study. *American Journal of Hematology*, 2019. 94(9): p. 992-1001., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211434>
512. Qualls, D, Sullivan, A, Li, S, Brunner, AM, Collier, K, Hochberg, E, et.al. High-dose thiotepe, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation as upfront consolidation for systemic non-Hodgkin lymphoma with synchronous central nervous system involvement. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2017. 17(12): p. 884-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870642>
513. Borie, R, Wislez, M, Antoine, M, Cadranel, J, Lymphoproliferative disorders of the lung. *Respiration*, 2017. 94(2): p. 157-175., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609772>
514. Jaffe, E, Harris, N, Stein, H, WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *International Agency for Research on Cancer*, 2001. p. 185-7.
515. Guinee, D, Jaffe, E, Kingma, D, Fishback, N, Wallberg, K, Krishnan, J, et.al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 1994. 18(8): p. 753-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8037289>
516. Travis, WD, Brambilla, E, Burke, AP, Marx, A, Nicholson, AG, Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015. 10(9): p. 1240-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291007>

517. Katzenstein, AL, Doxtader, E, Narendra, S, Lymphomatoid granulomatosis: insights gained over 4 decades. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2010. 34(12): p. e35-48., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107080>
518. Roschewski, M, Wilson, WH, Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer Journal*, 2012. 18(5): p. 469-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006954>
519. Song, JY, Pittaluga, S, Dunleavy, K, Grant, N, White, T, Jiang, L, et.al. Lymphomatoid granulomatosis—a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2015. 39(2): p. 141-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25321327>
520. Brunet, V, Marouan, S, Routy, JP, Hashem, MA, Bernier, V, Simard, R, et.al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine*, 2017. 96(5): p. e5985., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151891>
521. Ferreri, AJ, Campo, E, Seymour, JF, Willemze, R, Ilariucci, F, Ambrosetti, A, et.al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *British Journal of Haematology*, 2004. 127(2): p. 173-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15461623>
522. Ferreri, AJ, Dognini, GP, Campo, E, Willemze, R, Seymour, JF, Bairey, O, et.al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica*, 2007. 92(4): p. 486-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488659>
523. Ponzoni, M, Campo, E, Nakamura, S, Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*, 2018. 132(15): p. 1561-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111607>
524. Boyer, DF, McKelvie, PA, de Leval, L, Edlefsen, KL, Ko, YH, Aberman, ZA, et.al. Fibrin-associated EBV-positive large B-Cell Lymphoma: An indolent neoplasm with features distinct from diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2017. 41(3): p. 299-312., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195879>
525. King, RL, Goodlad, JR, Calaminici, M, Dotlic, S, Montes-Moreno, S, Oschlies, I, et.al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Archiv*, 2020. 476(5): p. 647-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863183>
526. Geer, M, Roberts, E, Shango, M, Till, BG, Smith, SD, Abbas, H, et.al. Multicentre retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma treated at academic institutions within the United States. *British Journal of Haematology*, 2019. 186(2): p. 255-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31044423>,
527. Shimada, K, Murase, T, Matsue, K, Okamoto, M, Ichikawa, N, Tsukamoto, N, et.al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Science*, 2010. 101(6): p. 1480-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412122>
528. Shimada, K, Yamaguchi, M, Atsuta, Y, Matsue, K, Sato, K, Kusumoto, S, et.al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell

- lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet*, 2020. 21(4): p. 593-602., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171071>
529. Gisselbrecht, C, Glass, B, Mounier, N, Linch, D, Gill, D, Trneny, M, R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27: p. 15s.
530. van Imhoff, GW, McMillan, A, Matasar, MJ, Radford, J, Ardeschna, KM, Kuliczowski, K, et.al. Ofatumumab versus Rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(5): p. 544-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326>
531. Berro, M, Arbelbide, JA, Rivas, MM, Basquiera, AL, Ferini, G, Vitriu, A, et.al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts morbidity and mortality in autologous stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2017. 23(10): p. 1646-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669923>
532. Farina, L, Bruno, B, Patriarca, F, Spina, F, Sorasio, R, Morelli, M, et.al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 2009. 23(6): p. 1131-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19194465>
533. Guglielmi, C, Gomez, F, Philip, T, Hagenbeek, A, Martelli, M, Sebban, C, et.al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. 16(10): p. 3264-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9779700>
534. Raimondi, R, Tosetto, A, Oneto, R, Cavazzina, R, Rodeghiero, F, Bacigalupo, A, et.al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study. *Blood*, 2012. 120(6): p. 1327-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740454>
535. Sorrow, ML, Maris, MB, Storb, R, Baron, F, Sandmaier, BM, Maloney, DG, et.al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005. 106(8): p. 2912-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994282>
536. DGHO, Positronenemissionstomographie (PET) in der Onkologie - Einsatz zur Steuerung von Diagnostik und Therapie. DGHO, 2021. online:
537. Lambert, JR, Bomanji, JB, Peggs, KS, Thomson, KJ, Chakraverty, RK, Fielding, AK, et.al. Prognostic role of PET scanning before and after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Blood*, 2010. 115(14): p. 2763-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124510>
538. Dickinson, M, Hoyt, R, Roberts, AW, Grigg, A, Seymour, JF, Prince, HM, et.al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. *British Journal of Haematology*, 2010. 150(1): p. 39-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507301>
539. Mounier, N, El Gnaoui, T, Tilly, H, Canoni, D, Sebban, C, Casasnovas, RO, et.al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*, 2013. 98(11): p. 1726-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753028>
540. Sauter, CS, Matasar, MJ, Meikle, J, Schoder, H, Ulaner, GA, Migliacci, JC, et.al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large

- B-cell lymphoma. *Blood*, 2015. 125(16): p. 2579-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758829>
541. Kamdar, M, Solomon, SR, Arnason, JE, Johnston, PB, Glass, B, Bachanova, V, et.al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, versus standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): Results from the randomized phase 3 transform study. *Blood*, 2021. 138(Supplement 1): p. 91.
542. Locke, FL, Miklos, DB, Jacobson, CA, Perales, MA, Kersten, MJ, Oluwole, OO, et.al. Axicabtagene Ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2021. Online ahead of print:
543. Bishop, MR, Dickinson, M, Purtil, D, Barba, P, Santoro, A, Hamad, N, et.al. Second-line Tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2021. Online ahead of print:, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904798>
544. Crump, M, Kuruvilla, J, Couban, S, MacDonald, DA, Kukreti, V, Kouroukis, CT, et.al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(31): p. 3490-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740>
545. Guglielmi, C, Martelli, M, Federico, M, Zinzani, PL, Vitolo, U, Bellesi, G, et.al. Risk-assessment in diffuse large cell lymphoma at first relapse. A study by the Italian Intergrup for Lymphomas. *Haematologica*, 2001. 86(9): p. 941-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11532622>
546. Philip, T, Guglielmi, C, Hagenbeek, A, Somers, R, Van der Lelie, H, Bron, D, et.al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 1995. 333(23): p. 1540-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169>
547. Sellner, L, Boumendil, A, Finel, H, Choquet, S, de Rosa, G, Falzetti, F, et.al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 2016. 51(2): p. 212-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26569093>
548. Vellenga, E, van Putten, WL, van't Veer, MB, Zijlstra, JM, Fibbe, WE, van Oers, MH, et.al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*, 2008. 111(2): p. 537-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971487>
549. Gulati, S, Yahalom, J, Acaba, L, Reich, L, Motzer, R, Crown, J, et.al. Treatment of patients with relapsed and resistant non-Hodgkin's lymphoma using total body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide and autologous bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 1992. 10(6): p. 936-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1588372>
550. Kessinger, A, Armitage, JO, Smith, DM, Landmark, JD, Bierman, PJ, Weisenburger, DD, High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with lymphoma. *Blood*, 1989. 74(4): p. 1260-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2569900>
551. Patti, C, Majolino, I, Scimè, R, Indovina, A, Vasta, S, Liberti, G, et.al. High-dose cyclophosphamide, etoposide and BCNU (CVB) with autologous stem cell rescue in malignant

- lymphomas. *European Journal of Haematology*, 1993. 51(1): p. 18-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8348940>
552. Vose, JM, Peterson, C, Bierman, PJ, Weisenburger, DD, Linder, J, Harrington, D, et.al. Comparison of high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for T-cell and B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*, 1990. 76(2): p. 424-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1973361>
553. de Magalhaes-Silverman, M, Lister, J, Rybka, W, Wilson, J, Ball, E, Busulfan and cyclophosphamide (BU/CY2) as preparative regimen for patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*, 1997. 19(8): p. 777-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9134168>
554. Kröger, N, Hoffknecht, M, Dreger, P, Krüger, W, Zeller, W, Krüll, A, et.al. Long-term disease-free survival of patients with advanced mantle-cell lymphoma following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation*, 1998. 21(1): p. 55-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486495>
555. Van Den Neste, E, Schmitz, N, Mounier, N, Gill, D, Linch, D, Trneny, M, et.al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplantation*, 2017. 52(2): p. 216-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27643872>
556. Glass, B, Dohm, AJ, Truemper, LH, Pfreundschuh, M, Bleckmann, A, Wulf, GG, et.al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing R^2 -CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. *Annals of Oncology*, 2017. 28(12): p. 3058-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232438>
557. Duell, J, Maddocks, KJ, González-Barca, E, Jurczak, W, Liberati, AM, De Vos, S, et.al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*, 2021. 106(9): p. 2417-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196165>
558. Salles, G, Duell, J, González Barca, E, Tournilhac, O, Jurczak, W, Liberati, AM, et.al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *The Lancet*, 2020. 21(7): p. 978-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983>
559. Sehn, LH, Herrera, AF, Flowers, CR, Kamdar, MK, McMillan, A, Hertzberg, M, et.al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(2): p. 155-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429>
560. Gaiolla, R, Hartley, S, Beech, A, Knight, H, Smith, D, Bishton, M, et.al. Extended follow-up of CD4. *Hematological Oncology*, 2021. 39(1): p. 137-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860715>
561. López, A, Gutiérrez, A, Palacios, A, Blancas, I, Navarrete, M, Morey, M, et.al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *European Journal of Haematology*, 2008. 80(2): p. 127-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385>
562. Martínez-Calle, N, Hartley, S, Ahearne, M, Kasenda, B, Beech, A, Knight, H, et.al. Kinetics of T-cell subset reconstitution following treatment with bendamustine and rituximab for low-grade lymphoproliferative disease: a population-based analysis. *British Journal of Haematology*, 2019. 184(6): p. 957-68., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548597>
563. Ohmachi, K, Niitsu, N, Uchida, T, Kim, SJ, Ando, K, Takahashi, N, et.al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell

- lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(17): p. 2103-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650408>
564. Maddocks, KJ, Duell, J, Gonzales-Barca, E, Jurczak, W, Liberati, AM, de Vos, S, et.al. Long-term subgroup analyses from L-Mind, a phase II study of Tafasitamab (MOR208) combined with Lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2020. 136: p. 19-21.
565. McMillan, AK, Matasar, MJ, Sancho, JM, Viardot, A, Hernandez, J, Perretti, T, et.al. POLARGO: A randomized phase III study evaluating Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma who had received one or more previous therapies. *Blood*, 2019. 134(Suppl. 1): p. 5317.
566. Salles, G, Goswami, B, Bagnardi, V, Dey, D, Winderlich, M, Ambarhane, S, et.al. Estimation of long-term survival with Tafasitamab + Lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2020. 136(Suppl. 1): p. 9-10.
567. Winderlich, M, Ness, D, Steidl, S, Endell, J, Evaluation of combination therapies with MOR00208, an Fc-enhanced humanized CD19 antibody, in models of lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. p. 6574.
568. Jurczak, W, Zinzani, PL, Gaidano, G, Goy, A, Provencio, M, Nagy, Z, et.al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*, 2018. 29(5): p. 1266-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444231>
569. Vacirca, JL, Acs, PI, Tabbara, IA, Rosen, PJ, Lee, P, Lynam, E, Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology*, 2014. 93(3): p. 403-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074>
570. Ng, AK, Yahalom, J, Goda, JS, Constine, LS, Pinnix, CC, Kelsey, CR, et.al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2018. 100(3): p. 652-69., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413279>
571. Vose, JM, Zhang, MJ, Rowlings, PA, Lazarus, HM, Bolwell, BJ, Freytes, CO, et.al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. 19(2): p. 406-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208832>
572. Abramson, JS, Anti-CD19 CAR T-Cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Transfusion Medicine Reviews*, 2020. 34(1): p. 29-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677848>
573. Jacobson, C, Locke, F, Ghobadi, A, Miklos, DB, Lekakis, LJ, Oluwole, OO, et.al. Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene CiloleuceL (Axi-Cel). *Blood*, 2020. 136: p. 40-2.
574. Jaeger, U, Bishop, MR, Salles, G, Schuster, SJ, Maziarz, RT, Han, X, et.al. MYC Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with TisagenlecleuceL in the Juliet Trial. *Blood*, 2020. 136: p. 48-9.
575. Jaglowski, S, Hu, ZH, Zhang, Y, Kamdar, M, Ghosh, M, Lulla, P, et.al. TisagenlecleuceL Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): real world experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Blood*, 2019. 134(Suppl. 1): p. 766.
576. Crump, M, Neelapu, SS, Farooq, U, Van Den Neste, E, Kuruvilla, J, Westin, J, et.al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 2017. 130(16): p. 1800-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774879>

577. Hunter, BD, Rogalski, M, Jacobson, CA, Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas: efficacy, toxicity, and comparative chimeric antigen receptor products. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2019. 19(11): p. 1157-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342797>
578. Long, AH, Haso, WM, Shern, JF, Wanhainen, KM, Murgai, M, Ingaramo, M, et.al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nature Medicine*, 2015. 21(6): p. 581-90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939063>
579. Majzner, RG, Rietberg, SP, Sotillo, E, Dong, R, Vachharajani, VT, Labanieh, L, et.al. Tuning the antigen density requirement for CAR T-cell activity. *Cancer Discovery*, 2020. 10(5): p. 702-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193224>
580. Nair, R, Neelapu, SS, The promise of CAR T-cell therapy in aggressive B-cell lymphoma. *Best Practice and Research*, 2018. 31(3): p. 293-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213399>
581. Schuster, SJ, Bishop, MR, Tam, CS, Waller, EK, Borchmann, P, McGuirk, JP, et.al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2019. 380(1): p. 45-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501490>
582. Fenske, TS, Ahn, KW, Graff, TM, DiGilio, A, Bashir, Q, Kamble, RT, et.al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *British Journal of Haematology*, 2016. 174(2): p. 235-48., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989808>
583. Ghosh, N, Ahmed, S, Ahn, KW, Khanal, M, Litovich, C, Aljurf, M, et.al. Association of reduced-intensity conditioning regimens with overall survival among patients with non-Hodgkin lymphoma undergoing allogeneic transplant. *Journal of the American Medical Association*, 2020. 6(7): p. 1011-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496525>
584. Glass, B, Hasenkamp, J, Wulf, G, Dreger, P, Pfreundschuh, M, Gramatzki, M, et.al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, 2014. 15(7): p. 757-66., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827808>
585. Kyriakou, C, Boumendil, A, Finel, H, Nn Norbert Schmitz, , Andersen, NS, Blaise, D, et.al. The impact of advanced patient age on mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a retrospective study by the European Society For Blood And Marrow Transplantation Lymphoma Working Party. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2019. 25(1): p. 86-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219698>
586. Robinson, SP, Boumendil, A, Finel, H, Blaise, D, Poiré, X, Nicolas-Virelizier, E, et.al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplantation*, 2016. 51(3): p. 365-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618550>
587. Sorrow, ML, Logan, BR, Zhu, X, Rizzo, JD, Cooke, KR, McCarthy, PL, et.al. Prospective validation of the predictive power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center For International Blood And Marrow Transplant research study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015. 21(8): p. 1479-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25862591>

588. Sorror, ML, Sandmaier, BM, Storer, BE, Maris, MB, Baron, F, Maloney, DG, et.al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(27): p. 4246-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724349>
589. van Kampen, RJ, Canals, C, Schouten, HC, Nagler, A, Thomson, KJ, Vernant, JP, et.al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(10): p. 1342-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21321299>
590. Wais, V, Bunjes, D, Kuchenbauer, F, Sorror, ML, Comorbidities, age, and other patient-related predictors of allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes. *Expert Review of Hematology*, 2018. 11(10): p. 805-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30092693>
591. Wolff, D, Herzberg, PY, Herrmann, A, Pavletic, SZ, Heussner, P, Mumm, F, et.al. Post-transplant multimorbidity index and quality of life in patients with chronic graft-versus-host disease-results from a joint evaluation of a prospective German multicenter validation trial and a cohort from the National Institutes of Health. *Bone Marrow Transplantation*, 2021. 56(1): p. 243-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737446>
592. Czuczman, MS, Trněný, M, Davies, A, Rule, S, Linton, KM, Wagner-Johnston, N, et.al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of Lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical Cancer Research*, 2017. 23(15): p. 4127-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381416>
593. Goy, A, Ramchandren, R, Ghosh, N, Munoz, J, Morgan, DS, Dang, NH, et.al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood*, 2019. 134(13): p. 1024-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331917>
594. Kalakonda, N, Maerevoet, M, Cavallo, F, Follows, G, Goy, A, Vermaat, JSP, et.al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 2020. 7(7): p. e511-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589977>
595. Pettengell, R, Długosz-Danecka, M, Andorsky, D, Belada, D, Georgiev, P, Quick, D, et.al. Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *British Journal of Haematology*, 2020. 188(2): p. 240-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879945>
596. Mehnert, Anja, Employment and work-related issues in cancer survivors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2011. 77(2): p. 109-30., <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842810000053>
597. Arboe, B, Olsen, MH, Goerloev, JS, Duun-Henriksen, AK, Johansen, C, Dalton, SO, et.al. Return to work for patients with diffuse large B-cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Clinical Epidemiology*, 2017. 9: p. 321-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652814>

598. de Boer, AG, Taskila, TK, Tamminga, SJ, Feuerstein, M, Frings-Dresen, MH, Verbeek, JH, Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015. p. CD007569., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405010>
599. Dauelsberg T, Almanasreh N, Mumm A, Rehabilitation bei Patienten nach Stammzelltransplantationen. In: Fo Hamatologie + Onkologie, 2020. 9(23): p. 13-7.
600. Baumann W, Heymanns J, Sozialmedizinische Aufgaben in Hamatologie und Onkologie. Angewandte Sozialmedizin, 2019.
601. Seifart, U, Schmielau, J, Return to work of cancer survivors. Oncology Research and Treatment, 2017. 40(12): p. 760-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183032>
602. Dührsen, U, Deppermann, KM, Pox, C, Holstege, A, Evidence-based follow-up for adults with cancer. Deutsches Arzteblatt international, 2019. 116(40): p. 663-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658935>
603. Maurer, MJ, Ghesquières, H, Jais, JP, Witzig, TE, Haioun, C, Thompson, CA, et.al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Journal of Clinical Oncology, 2014. 32(10): p. 1066-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550425>
604. Sussman, J, Varela, NP, Cheung, M, Hicks, L, Kraftcheck, D, Mandel, J, et.al. Follow-up care for survivors of lymphoma who have received curative-intent treatment. Current Oncology, 2016. 23(5): p. e499-513., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803611>
605. Cheah, CY, Hofman, MS, Dickinson, M, Wirth, A, Westerman, D, Harrison, SJ, et.al. Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. British Journal of Cancer, 2013. 109(2): p. 312-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23807169>
606. El-Galaly, TC, Jakobsen, LH, Hutchings, M, de Nully Brown, P, Nilsson-Ehle, H, Székely, E, et.al. Routine imaging for diffuse large b-Cell lymphoma in first complete remission does not improve post-treatment survival: A Danish-Swedish population-based study. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(34): p. 3993-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438115>
607. Goldschmidt, N, Or, O, Klein, M, Savitsky, B, Paltiel, O, The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. Annals of Hematology, 2011. 90(2): p. 165-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706721>
608. Hong, J, Kim, JH, Lee, KH, Ahn, HK, Park, S, Sym, SJ, et.al. Symptom-oriented clinical detection versus routine imaging as a monitoring policy of relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia and Lymphoma, 2014. 55(10): p. 2312-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428199>
609. Huntington, SF, Svoboda, J, Doshi, JA, Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(13): p. 1467-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823735>
610. Suh, KJ, Kim, KH, Kim, R, Byun, JM, Kim, M, Park, JH, et.al. Costs and clinical outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission: role of PET/CT surveillance. The Korean Journal of Internal Medicine, 2019. 34(4): p. 894-901., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466847>

611. Bundesamt für Strahlenschutz, Röntgen - Nutzen und Risiken mit integriertem Röntgenpass, 2020., https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/stko-roentgen.pdf?__blob=publicationFile&v=4
612. Zinzani, PL, Stefoni, V, Tani, M, Fanti, S, Musuraca, G, Castellucci, P, et.al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(11): p. 1781-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273712>
613. Weeks, JC, Yeap, BY, Canellos, GP, Shipp, MA, Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *Journal of Clinical Oncology*, 1991. 9(7): p. 1196-203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1710656>
614. Truong, Q, Shah, N, Knestrick, M, Curley, B, Hu, Y, Craig, M, et.al. Limited utility of surveillance imaging for detecting disease relapse in patients with non-Hodgkin lymphoma in first complete remission. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2014. 14(1): p. 50-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119465>
615. Thompson, CA, Ghesquieres, H, Maurer, MJ, Cerhan, JR, Biron, P, Ansell, SM, et.al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(31): p. 3506-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267745>
616. Thompson, CA, Charlson, ME, Schenkein, E, Wells, MT, Furman, RR, Elstrom, R, et.al. Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. *Annals of Oncology*, 2010. 21(11): p. 2262-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20423914>
617. Smith-Bindman, R, Lipson, J, Marcus, R, Kim, KP, Mahesh, M, Gould, R, et.al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Archives of Internal Medicine*, 2009. 169(22): p. 2078-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008690>
618. Semelka, RC, Armao, DM, Elias, J, Huda, W, Imaging strategies to reduce the risk of radiation in CT studies, including selective substitution with MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2007. 25(5): p. 900-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17457809>
619. Morbelli, S, Capitanio, S, De Carli, F, Bongioanni, F, De Astis, E, Miglino, M, et.al. Baseline and ongoing PET-derived factors predict detrimental effect or potential utility of 18F-FDG PET/CT (FDG-PET/CT) performed for surveillance in asymptomatic lymphoma patients in first remission. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2016. 43(2): p. 232-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283504>
620. Lin, TL, Kuo, MC, Shih, LY, Dunn, P, Wang, PN, Wu, JH, et.al. Value of surveillance computed tomography in the follow-up of diffuse large B-cell and follicular lymphomas. *Annals of Hematology*, 2012. 91(11): p. 1741-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22729139>
621. Liedtke, M, Hamlin, PA, Moskowitz, CH, Zelenetz, AD, Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Annals of Oncology*, 2006. 17(6): p. 909-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16672295>
622. Guppy, AE, Tebbutt, NC, Norman, A, Cunningham, D, The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 2003. 44(1): p. 123-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12691151>

623. Fabritius, G, Brix, G, Nekolla, E, Klein, S, Popp, HD, Meyer, M, et.al. Cumulative radiation exposure from imaging procedures and associated lifetime cancer risk for patients with lymphoma. *Scientific Reports*, 2016. 6: p. 35181., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748377>
624. Elis, A, Blickstein, D, Klein, O, Eliav-Ronen, R, Manor, Y, Lishner, M, Detection of relapse in non-Hodgkin's lymphoma: role of routine follow-up studies. *American Journal of Hematology*, 2002. 69(1): p. 41-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835330>
625. Chien, SH, Liu, CJ, Hu, YW, Hong, YC, Teng, CJ, Yeh, CM, et.al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. *International Journal of Cancer*, 2015. 137(3): p. 658-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630766>
626. Chasty, B, Patterson, M, Murray, LJ, Johnson, R, Thomas, E, Gilson, D, et.al. Lack of effectiveness of routine clinic and blood test-based follow-up for diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2018. 182(1): p. 138-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485468>
627. Berrington de González, A, Mahesh, M, Kim, KP, Bhargavan, M, Lewis, R, Mettler, F, et.al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Archives of Internal Medicine*, 2009. 169(22): p. 2071-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008689>
628. Damlaj, M, El Fakih, R, Hashmi, SK, Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: Metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Reviews*, 2019. 33: p. 63-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093158>
629. Howlader, N, Mariotto, AB, Besson, C, Suneja, G, Robien, K, Younes, N, et.al. Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer*, 2017. 123(17): p. 3326-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464214>
630. Ng, AK, LaCasce, A, Travis, LB, Long-term complications of lymphoma and its treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(14): p. 1885-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483015>
631. Spector, DJ, Noonan, D, Mayer, DK, Benecha, H, Zimmerman, S, Smith, SK, Are lifestyle behavioral factors associated with health-related quality of life in long-term survivors of non-Hodgkin lymphoma? *Cancer*, 2015. 121(18): p. 3343-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26036473>
632. Pryzant, RM, Meistrich, ML, Wilson, G, Brown, B, McLaughlin, P, Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, 1993. 11(2): p. 239-47., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426200>
633. Armenian, SH, Mertens, L, Slorach, C, Venkataraman, K, Mascarenhas, K, Nathwani, N, et.al. Prevalence of anthracycline-related cardiac dysfunction in long-term survivors of adult-onset lymphoma. *Cancer*, 2018. 124(4): p. 850-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112235>
634. Eschenhagen, T, Force, T, Ewer, MS, de Keulenaer, GW, Suter, TM, Anker, SD, et.al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure

- Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure, 2011. 13(1): p. 1-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21169385>
635. Hequet, O, Le, QH, Moullet, I, Pauli, E, Salles, G, Espinouse, D, et.al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. Journal of Clinical Oncology, 2004. 22(10): p. 1864-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15143078>
636. Hershman, DL, McBride, RB, Eisenberger, A, Tsai, WY, Grann, VR, Jacobson, JS, Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(19): p. 3159-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591554>
637. Limat, S, Demesmay, K, Voillat, L, Bernard, Y, Deconinck, E, Brion, A, et.al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology, 2003. 14(2): p. 277-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12562656>
638. Moser, EC, Noordijk, EM, van Leeuwen, FE, le Cessie, S, Baars, JW, Thomas, J, et.al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood, 2006. 107(7): p. 2912-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339404>
639. Salz, T, Zabor, EC, de Nully Brown, P, Dalton, SO, Raghunathan, NJ, Matasar, MJ, et.al. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors. Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(34): p. 3837-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922087>
640. Casulo, C, Maragulia, J, Zelenetz, AD, Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 2013. 13(2): p. 106-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276889>
641. Shree, T, Li, Q, Glaser, SL, Brunson, A, Maecker, HT, Haile, RW, et.al. Impaired immune health in survivors of diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(15): p. 1664-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083991>
642. Hancock, SL, Cox, RS, McDougall, IR, Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. The New England Journal of Medicine, 1991. 325(9): p. 599-605., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1861693>
643. Armitage, JO, Carbone, PP, Connors, JM, Levine, A, Bennett, JM, Kroll, S, Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. Journal of Clinical Oncology, 2003. 2(5): p. 897-906., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12610191>
644. Dührsen, U, Therapy-induced leukemia - an underestimated complication of antineoplastic chemotherapy?. Zentralblatt für Gynäkologie, 2005. 127(4): p. 235-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037905>
645. Fleury, I, Chevret, S, Pfreundschuh, M, Salles, G, Coiffier, B, van Oers, MH, et.al. Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology, 2016. 27(3): p. 390-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681685>

646. Hemminki, K, Jiang, Y, Steineck, G, Skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma as second malignancies. markers of impaired immune function?European Journal of Cancer, 2003. 39(2): p. 223-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12509955>
647. Herr, MM, Schonfeld, SJ, Dores, GM, Withrow, DR, Tucker, MA, Curtis, RE, et.al. Mutual risks of cutaneous melanoma and specific lymphoid neoplasms: Second cancer occurrence and survival.Journal of the National Cancer Institute, 2018. 110(11): p. 1248-58., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659938>
648. Moser, EC, Noordijk, EM, van Leeuwen, FE, Baars, JW, Thomas, J, Carde, P, et.al. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study.Haematologica, 2006. 91(11): p. 1481-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17043014>
649. Mudie, NY, Swerdlow, AJ, Higgins, CD, Smith, P, Qiao, Z, Hancock, BW, et.al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study.Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(10): p. 1568-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520465>
650. Parnes, R, Safai, B, Myskowski, PL, Basal cell carcinomas and lymphoma: biologic behavior and associated factors in sixty-three patients.Journal of the American Academy of Dermatology, 1988. 19(6): p. 1017-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3204176>
651. Pirani, M, Marcheselli, R, Marcheselli, L, Bari, A, Federico, M, Sacchi, S, Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis.Annals of Oncology, 2011. 22(8): p. 1845-58., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310758>
652. Travis, LB, Curtis, RE, Glimelius, B, Holowaty, EJ, Van Leeuwen, FE, Lynch, CF, et.al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma.Journal of the National Cancer Institute, 1995. 87(7): p. 524-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7707439>
653. Tward, JD, Wendland, MM, Shrieve, DC, Szabo, A, Gaffney, DK, The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma.Cancer, 2006. 107(1): p. 108-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16708354>
654. McDonald, AM, Chen, Y, Wu, J, Hageman, L, Francisco, L, Kung, M, et.al. Total body irradiation and risk of breast cancer after blood or marrow transplantation: A blood or marrow transplantation survivor study report.Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(25): p. 2872-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673169>
655. Mulder, RL, Hudson, MM, Bhatia, S, Landier, W, Levitt, G, Constine, LS, et.al. Updated breast cancer surveillance recommendations for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Guideline Harmonization Group.Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(35): p. 4194-207., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078972>
656. Carter, SJ, Bernstein, SH, Friedberg, JW, Barr, PM, Pneumocystis jirovecii pneumonia as a complication of bendamustine in a patient receiving bendamustine plus rituximab for marginal zone lymphoma.Leukemia Research, 2011. 35(11): p. e223-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21824654>
657. Klippstein, A, Schneider, CP, Sayer, HG, Höffken, K, Pneumocystis carinii pneumonia as a complication of bendamustine monotherapy in a patient with advanced progressive breast cancer.Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2003. 129(5): p. 316-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12756557>

658. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aus der UAW-Datenbank - Schwere Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab, 2018. 115(49): p. A-2313 / B-1895 / C-1869.
659. Rieger, CT, Liss, B, Mellinshoff, S, Buchheidt, D, Cornely, OA, Egerer, G, et.al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO).Annals of Oncology, 2018. 29(6): p. 1354-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688266>
660. Christopheit, M, Rieger, C, Vakzinierung gegen die saisonale Influenza unter oder nach der Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern - Stellungnahme vom 2.11.2020.AGIHO, 2020. Online., https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/gripeschutzimpfung-anti-cd20-antikoeper/agiho_vakzinierung_saisonale_influenza_anti_b_zell_20201031.pdf
661. Sandherr, M, Hentrich, M, von Lilienfeld-Toal, M, Massenkeil, G, Neumann, S, Penack, O, et.al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO).Annals of Hematology, 2015. 94(9): p. 1441-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193852>
662. Heinz, WJ, Buchheidt, D, Christopheit, M, von Lilienfeld-Toal, M, Cornely, OA, Einsele, H, et.al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO).Annals of Hematology, 2017. 96(11): p. 1775-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856437>
663. Park, SB, Goldstein, D, Krishnan, AV, Lin, CS, Friedlander, ML, Cassidy, J, et.al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis.CA - A Cancer Journal for Clinicians, 2013. 63(6): p. 419-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590861>
664. Kangas, M, Bovbjerg, DH, Montgomery, GH, Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients.Psychological Bulletin, 2008. 134(5): p. 700-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18729569>
665. Knips, L, Bergenthal, N, Streckmann, F, Monsef, I, Elter, T, Skoetz, N, Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies.The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019. 1: p. CD009075., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702150>
666. Mustian, KM, Alfano, CM, Heckler, C, Kleckner, AS, Kleckner, IR, Leach, CR, et.al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: A meta-analysis.JAMA Oncology, 2017. 3(7): p. 961-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253393>
667. Oerlemans, S, Issa, DE, van den Broek, EC, Nijziel, MR, Coebergh, JW, Huijgens, PC, et.al. Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry.Annals of Hematology, 2014. 93(10): p. 1705-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807105>
668. Oerlemans, S, Mols, F, Issa, DE, Pruijt, JH, Peters, WG, Lybeert, M, et.al. A high level of fatigue among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma: results from the longitudinal population-based PROFILES registry in the south of the Netherlands.Haematologica, 2013. 98(3): p. 479-86., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22929981>

669. Kusch, M, Labouvie, H, Hein-Nau, B, Schwarzkamp, U, Wolf, J, Hallek, M, Integrated psychooncology: implementation of psychooncological health care at the Center for Integrated Oncology Cologne - Bonn. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2014. 139(46): p. 2357-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369048>
670. Adler, NE, Page, AEK, Cancer care for the whole patient: Meeting psychosocial health needs. National Academies Press (US), 2008., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669419>
671. Kusch, M, Labouvie, H, Hein-Nau, B, *Klinische Psychoonkologie* Springer, 2013.
672. Andersen, BL, DeRubeis, RJ, Berman, BS, Gruman, J, Champion, VL, Massie, MJ, et.al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(15): p. 1605-19., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733793>
673. Donovan, KA, Grassi, L, McGinty, HL, Jacobsen, PB, Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. *Psycho-Oncology*, 2014. 23(3): p. 241-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25160838>
674. Pirl, WF, Fann, JR, Greer, JA, Braun, I, Deshields, T, Fulcher, C, et.al. Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force. *Cancer*, 2014. 120(19): p. 2946-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798107>
675. Herrmann, C, HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version - Testdokumentation und Handanweisung Huber, 1993.
676. Holland, J, *Psycho-Oncology* Oxford University Press, 2010. 2nd edition:
677. Brintzenhofe-Szoc, KM, Levin, TT, Li, Y, Kissane, DW, Zabora, JR, Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*, 2009. 50(4): p. 383-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19687179>
678. Mitchell, AJ, Chan, M, Bhatti, H, Halton, M, Grassi, L, Johansen, C, et.al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet*, 2011. 12(2): p. 160-74., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251875>
679. Wise, T, Biondi, M, Constantini, A, *Psycho-Oncology* American Psychiatric Publishing, 2013. 1st edition:
680. Gascón, P, Arranz, R, Bargay, J, Ramos, F, Fatigue- and health-related quality-of-life in anemic patients with lymphoma or multiple myeloma. *Supportive Care in Cancer*, 2018. 26(4): p. 1253-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116407>
681. Oerlemans, S, Mols, F, Nijziel, MR, Zijlstra, WP, Coebergh, JW, van de Poll-Franse, LV, The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *Journal of Cancer Survivorship*, 2014. 8(4): p. 555-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24820429>
682. Radbruch, L, Payne, S, White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1 *European Journal of Palliative Care*, 2009. 16(6): p. 278-89.
683. World Health Organization, World Health Organization definition: Palliative care World Health Organization, 2019., <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>

684. Oechsle, K, Palliative Care in patients with hematological malignancies. *Oncology Research and Treatment*, 2019. 42(1-2): p. 25-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30537761>
685. Hudson, KE, Wolf, SP, Samsa, GP, Kamal, AH, Abernethy, AP, LeBlanc, TW, The surprise question and identification of palliative care needs among hospitalized patients with advanced hematologic or solid malignancies. *Journal of Palliative Medicine*, 2018. 21(6): p. 789-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420142>
686. Odejide, OO, Cronin, AM, Condrón, NB, Fletcher, SA, Earle, CC, Tulskey, JA, et.al. Barriers to quality end-of-life care for patients with blood cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(26): p. 3126-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400944>
687. Held, G, Glaß, B, Diffuses grosszelliges B-Zell Lymphom: Primar- und Rezidivtherapie. *Der Onkologe*, 2019. p. 880-91.
688. Alt-Epping, B, Nauck, F, Schneider, N, Leben bis zuletzt. Hausärztliche und Spezialisierte Palliativversorgung bei schwerstkranken Patienten. *Der Hausarzt*, 2012. 11: p. 43-6.
689. Tilly, H, Gomes da Silva, M, Vitolo, U, Jack, A, Meignan, M, Lopez-Guillermo, A, et.al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2015. 26(Suppl 5): p. v116-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314773>
690. Moss, AH, Lunney, JR, Culp, S, Auber, M, Kurian, S, Rogers, J, et.al. Prognostic significance of the „surprise“ question in cancer patients. *Journal of Palliative Medicine*, 2010. 13(7): p. 837-40., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20636154>
691. Institute for Clinical Systems Improvement, Health care guidelines: Palliative care. Institute for Clinical Systems Improvement, 2009. 3rd edition:
692. Tassinari, D, Drudi, F, Monterubbianesi, MC, Stocchi, L, Ferioli, I, Marzaloni, A, et.al. Early palliative care in advanced oncologic and non-oncologic chronic diseases: A systematic review of literature. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2016. 11(1): p. 63-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464077>
693. Hui, D, Meng, YC, Bruera, S, Geng, Y, Hutchins, R, Mori, M, et.al. Referral criteria for outpatient palliative cancer care: A systematic review. *The Oncologist*, 2016. 21(7): p. 895-901., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185614>
694. Hui, D, Kim, YJ, Park, JC, Zhang, Y, Strasser, F, Cherny, N, et.al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *The Oncologist*, 2015. 20(1): p. 77-83., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25480826>
695. Adler, K, Schlieper, D, Kindgen-Milles, D, Meier, S, Schwartz, J, van Caster, P, et.al. Integration of palliative care into intensive care: Systematic review. *Der Anaesthetist*, 2017. 66(9): p. 660-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589374>
696. Haun, MW, Estel, S, Rücker, G, Friederich, HC, Villalobos, M, Thomas, M, et.al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017. 6: p. CD011129., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603881>
697. Gerlach, C, Alt-Epping, B, Oechsle, K, Specific challenges in end-of-life care for patients with hematological malignancies. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 2019. 13(4): p. 369-79., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31644451>
698. Gaertner, J, Siemens, W, Meerpohl, JJ, Antes, G, Meffert, C, Xander, C, et.al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*, 2017. 357: p. j2925., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676557>
699. Ferrell, BR, Temel, JS, Temin, S, Alesi, ER, Balboni, TA, Basch, EM, et.al. Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(1): p. 96-112., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034065>
700. El-Jawahri, A, Traeger, L, Greer, JA, VanDusen, H, Fishman, SR, LeBlanc, TW, et.al. Effect of inpatient palliative care during hematopoietic stem-cell transplant on psychological distress 6

- months after transplant: Results of a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(32): p. 3714-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926288>
701. El-Jawahri, A, Nelson, AM, Gray, TF, Lee, SJ, LeBlanc, TW, Palliative and end-of-life care for patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(9): p. 944-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023164>
702. Davis, MP, Temel, JS, Balboni, T, Glare, P, A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Annals of Palliative Medicine*, 2015. 4(3): p. 99-121., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231807>
703. Dalgaard, KM, Bergenholtz, H, Nielsen, ME, Timm, H, Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliative and Supportive Care*, 2014. 12(6): p. 495-513., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621947>
704. Howell, DA, Wang, HI, Roman, E, Smith, AG, Patmore, R, Johnson, MJ, et.al. Variations in specialist palliative care referrals: findings from a population-based patient cohort of acute myeloid leukaemia, diffuse large B-cell lymphoma and myeloma. *BMJ Supportive and Palliative Care*, 2015. 5(5): p. 496-502., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24644210>
705. Preston, NJ, Hurlow, A, Brine, J, Bennett, MI, Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. p. CD009007., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336857>
706. Kelly, JL, Health-related quality of life in older patients following diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) diagnosis. *Blood*, 2012. 120(21): p. 4287.
707. Oerlemans, S, Nijziel, MR, van de Poll-Franse, LV, Age-related differences in quality of life among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*, 2015. 121(16): p. 2857-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926003>
708. Philip, J, Collins, A, Ritchie, D, Le, B, Millar, J, McLachlan, SA, et.al. Patterns of end-of-life hospital care for patients with non-Hodgkin lymphoma: exploring the landscape. *Leukemia and Lymphoma*, 2019. 60(8): p. 1908-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732498>
709. van de Poll-Franse, L, Oerlemans, S, Bredart, A, Kyriakou, C, Sztankay, M, Pallua, S, et.al. International development of four EORTC disease-specific quality of life questionnaires for patients with Hodgkin lymphoma, high- and low-grade non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Quality of Life Research*, 2018. 27(2): p. 333-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29127596>
710. Chin-Yee, N, Taylor, J, Rourke, K, Faig, D, Davis, A, Fergusson, D, et.al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*, 2018. 58(1): p. 233-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194669>
711. To, TH, To, LB, Currow, DC, Can we detect transfusion benefits in palliative care patients? *Journal of Palliative Medicine*, 2016. 19(10): p. 1110-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355984>
712. Goksu, SS, Gunduz, S, Unal, D, Uysal, M, Arslan, D, Tatli, AM, et.al. Use of blood transfusion at the end of life: does it have any effects on survival of cancer patients? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014. 15(10): p. 4251-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935379>
713. El-Jawahri, A, LeBlanc, T, VanDusen, H, Traeger, L, Greer, JA, Pirl, WF, et.al. Effect of inpatient palliative care on quality of life 2 weeks after hematopoietic stem cell transplantation: A randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 2016. 316(20): p. 2094-103., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893130>
714. Howell, DA, Roman, E, Cox, H, Smith, AG, Patmore, R, Garry, AC, et.al. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *The BMC*, 2010. 9: p. 9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20515452>
715. Howell, DA, Wang, HI, Roman, E, Smith, AG, Patmore, R, Johnson, MJ, et.al. Preferred and actual place of death in haematological malignancy. *BMJ Supportive and Palliative Care*, 2017. 7(2): p. 150-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26156005>

716. McCaughan, D, Roman, E, Smith, AG, Garry, AC, Johnson, MJ, Patmore, RD, et.al. Haematology nurses' perspectives of their patients' places of care and death: A UK qualitative interview study. *European Journal of Oncology Nursing*, 2019. 39: p. 70-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850141>
717. McCaughan, D, Roman, E, Smith, AG, Garry, AC, Johnson, MJ, Patmore, RD, et.al. Perspectives of bereaved relatives of patients with haematological malignancies concerning preferred place of care and death: A qualitative study. *Palliative Medicine*, 2019. 33(5): p. 518-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696347>
718. Eichenauer, DA, Golla, H, Thielen, I, Hallek, M, Voltz, R, Perrar, KM, Characteristics and course of patients with advanced hematologic malignancies receiving specialized inpatient palliative care at a German university hospital. *Annals of Hematology*, 2019. 98(11): p. 2605-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31253997>
719. Gomes, B, Calanzani, N, Curiale, V, McCrone, P, Higginson, IJ, Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013. p. CD007760., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23744578>
720. Russell, NC, Hoelscher, DM, Lowenstein, N, Patients previously treated for lymphoma consume inadequate or excessive amounts of five key nutrients. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, 2007. 5(3): p. 118-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761131>
721. Arends, J, Klinische Ernährung in der Onkologie *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 2015. 40(5): p. e1-74., doi.org/10.1055/s-0035-1552741
722. Paul, C, Ernährung und Krebs - Was kann die Diätberatung leisten? *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 2001. 26(4): p. 153-9., doi.org/10.1055/s-2001-16658
723. Schmitz, KH, Campbell, AM, Stuiver, MM, Pinto, BM, Schwartz, AL, Morris, GS, et.al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, 2019. 69(6): p. 468-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617590>
724. Deng, GE, Frenkel, M, Cohen, L, Cassileth, BR, Abrams, DI, Capodice, JL, et.al. Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, 2009. 7(3): p. 85-120., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706235>
725. Gütthlin, C, Bartsch, HH, Joos, S, Längler, A, Lampert, C, Ritter, C, et.al. KOKON: A Germany-wide collaborative research project to identify needs, provide information, foster communication and support decision-making about complementary and alternative medicine in oncology. *Complementary Medicine Research*, 2020. 27(2): p. 105-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722354>
726. Jütte, R, *Geschichte der alternativen Medizin - Von der Volksmedizin zu den unkonventionellen Therapien von heute* Beck, 1996. 1. Auflage:
727. Ben-Arye, E, Schiff, E, Golan, O, Ethical issues in integrative oncology. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2008. 22(4): p. 737-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18638699>
728. Blödt, S, Mittring, N, Schützler, L, Fischer, F, Holmberg, C, Horneber, M, et.al. A consultation training program for physicians for communication about complementary medicine with breast cancer patients: a prospective, multi-center, cluster-randomized, mixed-method pilot study. *BMC Cancer*, 2016. 16(1): p. 843., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809814>
729. Cassileth, BR, Berlyne, D, Counseling the cancer patient who wants to try unorthodox or questionable therapies. *Oncology*, 1989. 3(4): p. 29-33; discussion 34, 40-1., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2701416>

730. Davis, EL, Oh, B, Butow, PN, Mullan, BA, Clarke, S, Cancer patient disclosure and patient-doctor communication of complementary and alternative medicine use: a systematic review. *The Oncologist*, 2012. 17(11): p. 1475-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933591>
731. Frenkel, M, Cohen, L, Effective communication about the use of complementary and integrative medicine in cancer care. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2014. 20(1): p. 12-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863085>
732. Horneber, M, van Ackeren, G, Fischer, F, Kappauf, H, Birkmann, J, Addressing Unmet Information Needs: Results of a Clinician-Led Consultation Service About Complementary and Alternative Medicine for Cancer Patients and Their Relatives. *Integrative Cancer Therapies*, 2018. 17(4): p. 1172-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352519>
733. Montbriand, MJ, Abandoning biomedicine for alternate therapies: oncology patients' stories. *Cancer Nursing*, 1998. 21(1): p. 36-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9494229>
734. Schofield, P, Diggins, J, Charleson, C, Marigliani, R, Jefford, M, Effectively discussing complementary and alternative medicine in a conventional oncology setting: communication recommendations for clinicians. *Patient Education and Counseling*, 2010. 79(2): p. 143-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19783116>
735. Tasaki, K, Maskarinec, G, Shumay, DM, Tatsumura, Y, Kakai, H, Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives. *Psycho-oncology*, 2002. 11(3): p. 212-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12112481>
736. Weiger, WA, Smith, M, Boon, H, Richardson, MA, Kaptchuk, TJ, Eisenberg, DM, Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. *Annals of Internal Medicine*, 2002. 137(11): p. 889-903., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12458989>
737. Witt, CM, Helmer, SM, Schofield, P, Wastell, M, Canella, C, Thomae, AV, et.al. Training oncology physicians to advise their patients on complementary and integrative medicine: An implementation study for a manual-guided consultation. *Cancer*, 2020. 126(13): p. 3031-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286693>
738. Ben-Arye, E, Attias, S, Tadmor, T, Schiff, E, Herbs in hemato-oncological care: an evidence-based review of data on efficacy, safety, and drug interactions. *Leukemia and Lymphoma*, 2010. 51(8): p. 1414-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20528250>
739. Gorter, RW, Joller, P, Stoss, M, Cytokine release of a keratinocyte model after incubation with two different *Viscum album* L extracts. *American Journal of Therapeutics*, 2003. 10(1): p. 40-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12522519>
740. Habermann, TM, Thompson, CA, LaPlant, BR, Bauer, BA, Janney, CA, Clark, MM, et.al. Complementary and alternative medicine use among long-term lymphoma survivors: a pilot study. *American Journal of Hematology*, 2009. 84(12): p. 795-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19894247>
741. Hagenah, W, Dörge, I, Gafumbegete, E, Wagner, T, Subcutaneous manifestations of a centrocytic non-Hodgkin lymphoma at the injection site of a mistletoe preparation. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1998. 123(34-35): p. 1001-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9739765>

742. Hallek, M, Interleukin-6-mediated cell growth in multiple myeloma—a role for *Viscum album* extracts? *Onkologie*, 2005. 28(8-9): p. 387., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160399>
743. Hamilton, AS, Miller, MF, Arora, NK, Bellizzi, KM, Rowland, JH, Predictors of use of complementary and alternative medicine by non-hodgkin lymphoma survivors and relationship to quality of life. *Integrative Cancer Therapies*, 2013. 12(3): p. 225-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22791309>
744. Hugo, F, Dittmar, T, Treutler, EK, Zänker, KS, Kuehn, JJ, The *Viscum album* extract Iscador P does not cause an autocrine interleukin-6 loop in B-Non-Hodgkin's Lymphoma cell lines. *Onkologie*, 2005. 28(8-9): p. 415-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160404>
745. Kameda, G, Kempf, W, Oschlies, I, Michael, K, Seifert, G, Längler, A, Nodal anaplastic large-cell lymphoma ALK-1- with CD30+ cutaneous lymphoproliferation treated with mistletoe: spontaneous remission or treatment response? *Klinische Padiatrie*, 2011. 223(6): p. 364-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22052633>
746. Kovacs, E, Kuehn, JJ, Measurements of IL-6, soluble IL-6 receptor and soluble gp130 in sera of B-cell lymphoma patients. Does *viscum album* treatment affect these parameters? *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2002. 56(3): p. 152-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12046687>
747. Mishra, R, Sharma, S, Sharma, RS, Singh, S, Sardesai, MM, Sharma, S, et.al. *Viscum articulatum* Burm. f. aqueous extract exerts antiproliferative effect and induces cell cycle arrest and apoptosis in leukemia cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018. 219: p. 91-102., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555410>
748. Orange, M, Lace, A, Fonseca, MP, von Laue, BH, Geider, S, Kienle, GS, Durable regression of primary cutaneous B-cell lymphoma following fever-inducing mistletoe treatment: Two case reports. *Global Advances in Health and Medicine*, 2012. 1(1): p. 18-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278797>
749. Pierach, CA, Favorable long-term outcome with mistletoe therapy in a patient with centroblastic-centrocytic non hodgkin lymphoma. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2000. 125(31-32): p. 958-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10967963>
750. Pryme, IF, Bardocz, S, Pusztai, A, Ewen, SW, Pfüller, U, A mistletoe lectin (ML-1)-containing diet reduces the viability of a murine non-Hodgkin lymphoma tumor. *Cancer Detection and Prevention*, 2004. 28(1): p. 52-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041078>
751. Rausch Osian, S, Leal, AD, Allmer, C, Maurer, MJ, Nowakowski, G, Inwards, DJ, et.al. Widespread use of complementary and alternative medicine among non-Hodgkin lymphoma survivors. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. 56(2): p. 434-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745936>
752. Stumpf, C, Rosenberger, A, Rieger, S, Tröger, W, Schietzel, M, Mistletoe extracts in the therapy of malignant, hematological and lymphatic diseases—a monocentric, retrospective analysis over 16 years. *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde*, 2000. 7(3): p. 139-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899748>
753. Meirow, D, Hardan, I, Dor, J, Fridman, E, Elizur, S, Ra'anani, H, et.al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer

- patients.Human Reproduction, 2008. 23(5): p. 1007-13.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344563>
754. Bataillard, EJ, Cheah, CY, Maurer, MJ, Khurana, A, Eyre, TA, El-Galaly, TC, Impact of R-CHOP dose intensity on survival outcomes in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review.Blood Advances, 2021. 5(9): p. 2426-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961018>
755. Williams, JN, Rai, A, Lipscomb, J, Koff, JL, Nastoupil, LJ, Flowers, CR, Disease characteristics, patterns of care, and survival in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma.Cancer, 2015. 121(11): p. 1800-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25675909>
756. Isaksen, KT, Mastroianni, MA, Rinde, M, Rusten, LS, Barzenje, DA, Ramslien, LF, et.al. A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL.Blood Advances, 2021. 5(22): p. 4771-82.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34543384>
757. Mohile, SG, Mohamed, MR, Xu, H, Culakova, E, Loh, KP, Magnuson, A, et.al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study.The Lancet, 2021. 398(10314): p. 1894-904.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34741815>
758. Orlhac, F, Eertink, JJ, Cottreau, AS, Zijlstra, JM, Thieblemont, C, Meignan, M, et.al. A guide to ComBat harmonization of imaging biomarkers in multicenter studies.Journal of Nuclear Medicine, 2022. 63(2): p. 172-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, 34531263
759. Burggraaff, CN, de Jong, A, Hoekstra, OS, Hoetjes, NJ, Nievelstein, RAJ, Jansma, EP, et.al. Predictive value of interim positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis.European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2019. 46(1): p. 65-79., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, 30141066
760. Kurtz, DM, Scherer, F, Jin, MC, Soo, J, Craig, AFM, Esfahani, MS, et.al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma.Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(28): p. 2845-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, 30125215
761. Moskowitz, CH, Schöder, H, Teruya-Feldstein, J, Sima, C, Iasonos, A, Portlock, CS, et.al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell Lymphoma.Journal of Clinical Oncology, 2010. 28(11): p. 1896-903.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, 20212248
762. Scherer, F, Kurtz, DM, Newman, AM, Stehr, H, Craig, AF, Esfahani, MS, et.al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA.Science Translational Medicine, 2016. 8(364): p. 364ra155.,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, 27831904
763. Tokola, S, Kuitunen, H, Turpeenniemi-Hujanen, T, Kuittinen, O, Interim and end-of-treatment PET-CT suffers from high false-positive rates in DLBCL: Biopsy is needed prior to treatment decisions.Cancer Medicine, 2021. 10(9): p. 3035-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, 33792190
764. Bologna, S, Vander Borght, T, Briere, J, Ribrag, V, , Damaj, GL, Thieblemont, C, Early positron emission tomography response-adapted treatment in localized diffuse large B-cell lymphoma (aalPI=0): Results of the phase 3 LYSA LNH 09-1B trialHematological Oncology, 2021. 39(S2):

765. Cottreau, AS, Lanic, H, Mareschal, S, Meignan, M, Vera, P, Tilly, H, et.al. Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Cancer Research*, 2016. 22(15): p. 3801-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936916>
766. Cottreau, AS, Lanic, H, Mareschal, S, Meignan, M, Vera, P, Tilly, H, et.al. Molecular profile and FDG-PET metabolic volume at staging in DLBCL-response. *Clinical Cancer Research*, 2016. 22(13): p. 3414-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27371634>
767. Mikhaeel, NG, Smith, D, Dunn, JT, Phillips, M, Møller, H, Fields, PA, et.al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2016. 43(7): p. 1209-19., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902371>
768. Guyatt, GH, Oxman, AD, Vist, GE, Kunz, R, Falck-Ytter, Y, Alonso-Coello, P, et.al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations., 2008. 336 (7650)(7650): p. 924-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948>
769. Balshem, H, Helfand, M, Schünemann, HJ, Oxman, AD, Kunz, R, Brozek, J, et.al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence., 2011. 64 (4)(4): p. 401-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779>
770. Guyatt, GH, Oxman, AD, Vist, G, Kunz, R, Brozek, J, Alonso-Coello, P, et.al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias)., 2011. 64 (4)(4): p. 407-15., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247734>
771. Guyatt, GH, Oxman, AD, Kunz, R, Woodcock, J, Brozek, J, Helfand, M, et.al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency., 2011. 64 (12)(12): p. 1294-302., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803546>
772. Guyatt, GH, Oxman, AD, Kunz, R, Brozek, J, Alonso-Coello, P, Rind, D, et.al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision., 2011. 64 (12)(12): p. 1283-93., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839614>
773. Guyatt, GH, Oxman, AD, Kunz, R, Woodcock, J, Brozek, J, Helfand, M, et.al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness., 2011. 64 (12)(12): p. 1303-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802903>
774. Guyatt, GH, Oxman, AD, Montori, V, Vist, G, Kunz, R, Brozek, J, et.al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias., 2011. 64 (12)(12): p. 1277-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802904>
775. Guyatt, GH, Oxman, AD, Sultan, S, Glasziou, P, Akl, EA, Alonso-Coello, P, et.al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence., 2011. 64 (12)(12): p. 1311-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802902>